FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N° 140

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre SASSIER
Né le 24 janvier 1945 à BRECEY (Manche)
Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

L'ABSORPTION DES SUBSTANCES HYDROSOLUBLES PAR LES VILLOSITES INTESTINALES ATROPHIQUES DE L'ENFANT

Président : M. H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre SASSIER

Né le 24 janvier 1945 à BRECEY (Manche)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

L'ABSORPTION DES SUBSTANCES HYDROSOLUBLES PAR LES VILLOSITES INTESTINALES ATROPHIQUES DE L'ENFANT

Président : M. H. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma Femme

A tous mes amis médecins et non médecins

A qui je voudrais donner de la science l'image du regard toujours neuf de l'homme sur la nature.

A mes Parents

A ma Femme

A tous mes amis médecins et non médecins

A qui je voudrais donner de la science l'image du regard lumineux neuf de l'homme sur la nature.

A Monsieur le Professeur H. LESTRADET

D'abord externe à sa consultation de Trousseau, je n'ai pu me résoudre à le quitter. C'est lui qui, en m'accueillant à l'U83, a permis cette collaboration. Ce travail en est le fruit.

Qu'il en soit tout spécialement remercié.

A Monsieur le Docteur P. GRENET

Chez qui j'ai passé une année, dans l'esprit de collaboration amicale qu'il sait si bien mettre entre ses médecins. Je le remercie d'avoir regardé mon travail avec bienveillance et intérêt. Je tiens à préciser que presque tous les enfants dont il est question dans ces pages venaient de son service.

Je le remercie de tout ce qu'il m'a appris.

A Monsieur le Professeur H. LESTRADET

D'abord externe à sa consultation de Trousseau, je n'ai pu me résoudre à le quitter. C'est lui qui, en m'accueillant à l'UHS, a permis cette collaboration. Ce travail en est le fruit.

Qu'il en soit tout spécialement remercié.

A Monsieur le Docteur P. GRENET

Chez qui j'ai passé une année, dans l'esprit de collaboration amicale qu'il sait si bien mettre entre ses médecins. Je le remercie d'avoir regardé mon travail avec bienveillance et intérêt. Je tiens à préciser que presque tous les enfants dont il est question dans ces pages venaient de son service.

Je le remercie de tout ce qu'il m'a appris.

A tous les Médecins du Service Grenet,

en témoignage d'amical attachement,

Monsieur le Professeur Agrégé F. de PAILLERETS

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. GALLET

Monsieur le Docteur J.M. BABINET

Monsieur le Docteur J.P. GUBERT

Aux Infirmières de Jules Simon,

avec qui j'ai passé tant de bons moments.

A Madame le Docteur L. GEORGES JANET, assistante de la consultation d'Hérold

A Monsieur le Professeur Agrégé G. HUAULT,

que je remercie de m'avoir accueilli au Centre de Réanimation de Saint Vincent de Paul. Il restera pour moi un exemple et un modèle.

A tous les Médecins du Service Grenet,

en témoignage d'amical attachement,

Monsieur le Professeur Agrégé F. de PAILLERETS

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. GALLET

Monsieur le Docteur J.M. BARRNET

Monsieur le Docteur J.P. GUERRT

Aux Infirmières de Jules Simon,

avec qui j'ai passé tant de bons moments.

A Madame le Docteur L. GEORGES JANET, assistante de la consultation d'Hérold

A Monsieur le Professeur Agrégé G. HUAULT,

que je remercie de m'avoir accueilli au Centre de Réanimation de Saint Vincent de Paul. Il restera pour moi un exemple et un modèle.

A ceux sans lesquels ce travail aurait été impossible :

A Monsieur J.F. DESJEUX, Interne des Hôpitaux de Paris,

Je le remercie de tous les conseils qu'il m'a prodigués. Qu'il soit assuré de toute mon amitié.

A Mademoiselle le Docteur S. SARRUT, histologiste,

dont la compétence a été déterminante dans le succès de cette étude.

A ceux qui ont pris part à ce travail :

Mademoiselle S. MACHINOT, diététicienne

Monsieur le Docteur J. TICHET, stagiaire de recherches à l'INSERM

Mademoiselle L. SANDLER, externe des hôpitaux de Paris

A toute l'équipe de l'U. 83

Madame le Docteur DESCHAMPS, attachée de recherche au C.N.R.S.

Monsieur B. GIRON, étudiant en médecine,

Madame D. CUNIN, technicienne

Madame F. SELZ, technicienne

Mademoiselle C. BESSARD, technicienne

Madame PORET, employée

PLAN

I - Absorption des substances hydrosolubles par la muqueuse normale de l'homme,

II - Approche clinique des malabsorptions,

III - Matériel et méthodes,

IV - Résultats,

V - Discussion

VI - Conclusion

oOo

ABSORPTION DES SUBSTANCES HYDROLOLUBLES PAR LA MUQUEUSE NORMALE DE L'HOMME

Les substances hydrosolubles, oses et acides aminés essentiellement, constituent une part très importante de notre alimentation, puisque l'homme occidental consomme environ 300 grammes par 24 heures de sucres (sous forme de 60 pour cent d'amidon, le reste en disaccharides, c'est à dire essentiellement saccharose et lactose). Les protides entrent aussi dans l'alimentation, pour une part importante, surtout chez l'enfant, qui a besoin pour sa croissance d'une quantité égale à 3 grammes par kilo de poids (45).

I - LES AMIDONS

De structure variable, les amidons sont trouvés dans la plupart des végétaux. Ils répondent à deux grands types structuraux.

- Amyloses, ou chaînes polymériques de glucoses liés en alpha par leur carbone 4 avec le précédent, et par leur carbone I avec le suivant (fig. 1)

- Amylopectines, grosses molécules de poids moléculaire élevé (supérieur à 1.000.000), formées d'une chaine longue d'amylose qui admet en liaison I-6 des molécules d'amylose plus courte (environ 25 unités glucose). Les amylopectines constituent environ 80 pour cent de l'amidon ingéré (30).

II - LES DISACCHARIDES

Les disaccharides sont des corps formés par la liaison anhydre de deux molécules de monosaccharides. Il existe un grand nombre de disaccharides. Parmi eux (Tableau I), les uns ne sont que des métabolites de l'amidon (maltose, isomaltose), tandis que les autres sont retrouvés dans l'alimentation.

III - LES MONOSACCHARIDES

S'ils ne sont généralement pas présents en quantité appréciable dans l'alimentation, ils méritent une mention spéciale, car ils sont les constituants de tous les oses. Les hexoses sont des monosaccharides à 6 carbones. Ils sont au nombre de 3 (figure 2).

L'ABSORPTION DES SUCRES

L'absorption des sucres est l'ensemble des étapes métaboliques nécessaires à leur passage de la lumière intestinale dans le sang. Elle est prise en charge par trois types d'enzymes :

1 - L'amylase :

Est une enzyme qui a une double origine, salivaire et pancréatique. Elle attaque les liaisons alpha 1-4 de l'amidon, mais n'a aucune action sur les liaisons les plus externes de la chaîne.

Constitution moléculaire :

L'amylase salivaire semble identique à l'amylase pancréatique (stabilité, solubilité, activité antigénique (9,48). Le poids moléculaire de l'amylase humaine est de 55.200. Il s'agit d'un polypeptide ne contenant ni sucres, ni lipides, mais du calcium en quantité importante (35). Par dialyse prolongée, il est possible de séparer le calcium de l'amylase, qui devient inactive. L'activité est restaurée par adjonction d'un atome gramme de Ca^{++} par mole de protéine. Il est possible d'augmenter l'activité de l'amylase par le Cl^{-} ou d'autres anions.

Synthèse de l'amylase :

L'amylase est retrouvée au niveau de la parotide et du pancréas, ainsi que dans leurs produits de sécrétion. Il semble démontré que la synthèse est réalisée au niveau des ribosomes, et qu'elle est suivie de transfert dans l'espace cisternal du réticulum endoplasmique. Elle s'accumule ensuite principalement dans les grains de zymogène. La sortie de ceux-ci est stimulée

TABLEAU I - Les disaccharides

Nom	Composition	Liaison	Réducteur	Provenance
Lactose	Glucose + Galactose	1 - 4	+	Lait
Maltose	Glucose + Glucose	1 - 4	+	Hydrolyse de l'amidon, orge, miel
Saccharose	Glucose + Fructose	1 - 2	-	Végétaux (canne à sucre, betterave)
Isomaltose	Glucose + Glucose	1- 6	+	Hydrolyse de l'amylopectine
Palatinose	Glucose + Fructose	1 - 6	+	Produit de fermentation bactérienne du saccharose
Tréhalose	Glucose + Glucose	1 - 1	-	Certains champignons
Cellobiose	Glucose + Glucose	1 - 4	+	Hydrolyse de la cellulose.

par les agents cholinergiques, la gastrine et la pancréozymine (64), l'éclatement de ces grains est réalisé au contact d'une solution hypotonique, de pH neutre ou légèrement alcalin, ou encore de détergents. Ces conditions sont réalisées dans le suc pancréatique.

L'amylase salivaire échappe à la destruction par le suc gastrique en raison de son enrobement dans le bol alimentaire et joue un rôle important, même dans le duodénum, pour la digestion de l'amidon.

La synthèse est directement sous la dépendance de la formation de 3' 5' A/M.P. cyclique. La stimulation neuro-endocrinienne est importante (adrénaline, noradrénaline (II). La synthèse varie en fonction de l'alimentation : en effet, des rats soumis à un régime riche en glucides ont une synthèse beaucoup plus

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Hydrolyse de la cellulose.

[illegible] les agents chlorophyliens, la [illegible] et la pseudo-[illegible] (64). L'élément [illegible] de ces grains est activé au contact d'une radiation hypotropique, de la [illegible] de la [illegible], [illegible] [illegible] [illegible]

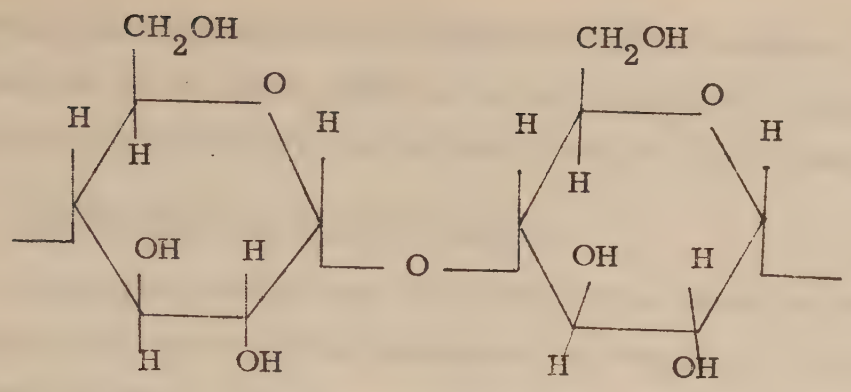


Figure I : Alpha-amylose

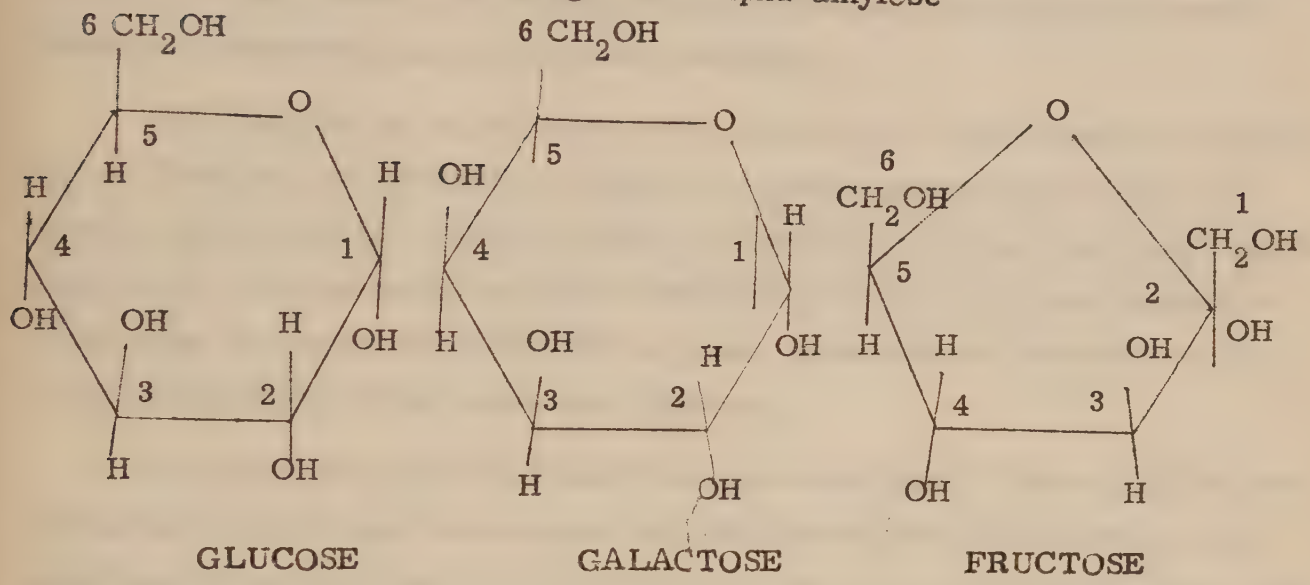


Figure 2 : Les hexoses

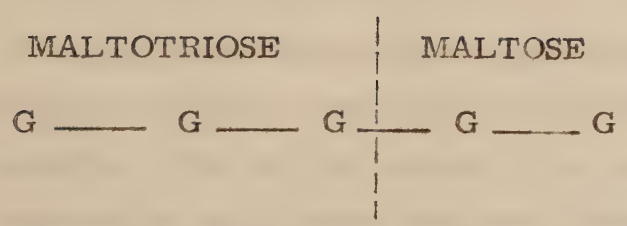


Figure 3 : Maltopentose

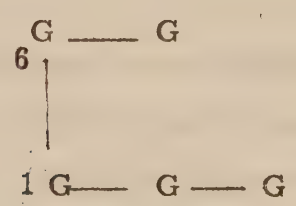


Figure 4 : Alpha-dextrine

importante que ceux soumis à un régime riche en protides (7). Il est possible que l'insuline active cette synthèse, la séquence des évènements serait : glucose-muqueuse intestinale - sécrétion d'insuline - synthèse de l'amylase.

Activité biochimique de l'amylase :

L'amylase secrétée par la parotide et le pancréas est une 1-4 endo-amylase. C'est à dire qu'elle hydrolyse les liaisons 1-4 à l'intérieur des chaînes (17). Deux régions ne sont pas atteintes par cette hydrolyse : d'une part les liaisons 1-4 terminales, et d'autre part, les liaisons au contact des branchements 1-6 (peut-être pour des raisons spatiales).

Cette hydrolyse est facilitée par le calcium qui semble assurer la stabilité de l'enzyme, en particulier contre les enzymes protéolytiques et le pH alcalin. Deux sites fonctionnels ont été mis en évidence, l'un ayant un pH acide (environ 4), l'autre neutre ou légèrement alcalin (6,7 à 7,5). Les produits de l'hydrolyse diminuent l'activité de l'amylase. Ainsi en est-il du maltose, du maltotriose (figure 3) des dextrines (figure 4).

En conclusion, dans les conditions physiologiques, l'action de l'enzyme se caractérise par une chute rapide du poids moléculaire du substrat, avec modification concomitante de la coloration de l'iode. Le milieu se liquéfie, perdant son caractère visqueux. En même temps, apparaissent du maltose, du maltotriose, et des résidus comportant une liaison 1 - 6 (alpha-dextrines constituées en moyenne de 8 molécules de glucose). Normalement, il n'y a pas formation de glucose libre.

Lieu d'action de l'amylase :

L'hydrolyse a lieu dans la lumière intestinale : Dahlqvist et Borgström (23) ont mis en évidence une activité amylasique très importante après ingestion d'amidon. Cette activité serait dix fois supérieure à l'activité nécessaire pour expliquer le taux d'hydrolyse dans l'intestin normal. L'hydrolyse est normalement terminée dans le jéjunum.

[illegible] à la région riche en protéines (7). Il est possible [illegible] active cette synthèse, la séquence des événements serait : glu- [illegible] intestinale - sécrétion d'insuline - synthèse de l'amylase.

[illegible]

[illegible]. C'est à dire qu'elle hydrolyse les liaisons 1-4 à l'intérieur des chaînes (7). Deux régions ne sont pas atteintes par cette hydrolyse : d'une part les [illegible] 1-4 terminales, et d'autre part, les liaisons au contact des branche- [illegible] 1-6 (peut-être pour des raisons spatiales).

[illegible] de l'enzyme, en particulier contre les enzymes protéolytiques et le pH [illegible]. Deux sites fonctionnels ont été mis en évidence, l'un ayant un pH acide [illegible] l'hydrolyse diminuant l'activité de l'amylase. Ainsi on est-il du maltose, du [illegible]toriose (figure 3) des dextrines (figure 1).

[illegible] une chute rapide du poids moléculaire du substrat, avec [illegible] [illegible]ose, et des résidus comportant une liaison 1 - 6 (aqua-dextrines cons- [illegible]s en moyenne de 8 molécules de glucose). Normalement, il n'y a pas for- [illegible]

Lieu d'action de l'amylase :

L'hydrolyse a lieu dans la lumière intestinale : Dahlqvist et Borgström [illegible] tion d'amidon. Cette activité serait dix fois supérieure à l'activité nécessaire [illegible] l'hydrolyse est [illegible]t terminée dans le jéjunum.

Cependant il est démontré que l'amylase est adsorbée sur la surface de la muqueuse; c'est dans cette situation que l'amylase a un meilleur rendement. En effet, l'activité est augmentée in vitro en ajoutant au milieu d'incubation de l'amylase un petit fragment de muqueuse intestinale. La persistance de cette activité après traitement de la muqueuse à l'acide trichloracétique suggère que l'amylase est fortement liée à la muqueuse (68). Mais il a été suggéré que, dans cette expérience (17) la méthode de coloration à l'iode serait la cause de ce résultat : les protéines fixeraient au moment du dosage une partie de l'iode. En fait, il semble donc que la plus grande partie de l'activité soit liée à l'amylase intraluminale.

Pathologie :

Nous ne connaissons pas, pour l'instant, de déficit isolé en amylase; les déficits pancréatiques externes sont dominés par l'absence de sécrétion en lipase.

2 - Les disaccharidases :

Constituent le premier agent "tissulaire" de la digestion et de l'absorption des sucres. A ce titre, elles seront étudiées plus en détail. Ce sont des enzymes hydrolysant de façon réversible un disaccharide en deux monosaccharides.

Constitution chimique :

Qu'elles fissent appel à des méthodes d'inactivation à chaud (22) ou à des techniques de chromatographie sur colonne (62), les méthodesemployées mirent en évidence des structures protéiques capables d'hydrolyser les disaccharides. Il en résulte deux classifications (Tableau II).

En effet, quelque soit la technique utilisée, on trouve plusieurs pics ayant chacun une ou deux activités enzymatiques spécifiques. Mais les résultats comportent des différences probablement dues à l'hétérogénéité des techniques utilisées. Bien plus, l'hypothèse suivante fut proposée : il n'exis-

TABLEAU II - Classification des disaccharidases

d'après H. LESTRADET et J. TICHET (45)

%	Auricchio et Semenza (62) Activité enzymatique		Dahlqvist (22) Disaccharidases	Activité enz.	%
100	Isomaltase	MALTASE 5	MALTASE I A	Isomaltase	100
100	Palatinase			Palatinase	100
	Maltase			Maltase	50
80	Maltase	MALTASE 4	MALTASE I B	Maltase	25
90	Saccharase			Saccharase	100
10	Saccharase	MALTASE 3			
5	Maltase				
15	Maltase	MALTASE 2	MALTASE II	Maltase	15
	Maltase	MALTASE I	MALTASE III	Maltase	10
100	Tréhalase	TREHALASE	TREHALASE	Tréhalase	100
	Lactase	LACTASE I et 2	LACTASE	Lactase	
100	Cellobiase			Cellobiase	

terait qu'une seule molécule alpha-glucosidase (42) porteuse de sites enzymatiques divers.

D'autres conceptions ont été proposées : une étude sur séphadex permit de distinguer quatre enzymes : l'isomaltase B I (big isomaltase) de poids moléculaire égal à 330.000; cette protéine est le polymère d'une molécule à activité isomaltase I; I a un poids moléculaire de 110.000. Enfin, une saccharase-iso maltase a été retrouvée, composée d'une molécule I et d'une molécule à activité saccharase S (72).

De même, un pic saccharase-maltase a été mis en évidence par des procédés analogues (33).

Lieu d'action :

Traditionnellement placé dans le contenu intestinal, l'essentiel de l'activité disaccharidase est en réalité porté par la muqueuse de l'intestin grêle : en effet alors que le liquide de tubage duodénal possède une activité très faible, des broyats de muqueuse peuvent hydrolyser de façon très importante les disaccharides.

Cette activité n'est pas distribuée également le long de l'intestin grêle, mais elle est maximum au niveau du jéjunum. Ce maximum a été localisé de façon précise 30 cm après le ligament de Treitz (52).

Quant à la localisation au niveau de l'épithélium, de multiples expériences histochimiques (24, 37) ou de fractionnement (50) qui permettaient d'isoler la bordure en brosse de la muqueuse , permirent d'attribuer à l'activité un siège extra cellulaire, et de la placer au niveau des microvillosités. On sait actuellement qu'il existe une activité disaccharidase intra lysosomique (59), dont le maximum d'activité se situe à pH très acide. Mais seule, l'activité de la bordure en brosse, au contact de la lumière et des systèmes d'absorption du glucose, joue un rôle dans l'absorption des disaccharides.

La synthèse des disaccharidases :

A lieu le long de la villosité intestinale; Dahlqvist, par coupes transversales au microtome, a pu distinguer chez le rat une activité disaccharidase maximale au niveau de la partie apicale des villosités (21). Cette activité décroît de l'apex à la base, et est nulle au niveau des cryptes.

Ces notions laissent prévoir, au niveau de chaque villosité, une zone dans laquelle la teneur en disaccharidases est nulle. cette zone est la crypte de la villosité; il y a ensuite une zone de synthèse, dans laquelle la concentration dans la cellule croît, et, enfin une zone apicale d'utilisation; cela signifie que la vitesse de renouvellement des disaccharidases est calquée sur celle de la cellule villositaire ; comme elle, les disaccharidases migrent de la base à

l'apex; la teneur de la cellule mature en disaccharidases est plus importante que celle de la cellule jeune. Avec la desquamation cellulaire, les disaccharidases se répandent dans la lumière, où elles sont aussitôt détruites par les enzymes protéolytiques : la durée de renouvellement total de la cellule villositaire (24 à 48 heures) est donc la durée de vie des disaccharidases.

Les facteurs qui interviennent dans la synthèse :

Sont de plusieurs ordres : un facteur génétique est certain : depuis que l'on connaît les déficits primaires en disaccharidases, l'incidence familiale de ces malabsorptions n'est pas passée inaperçue : mais le mode de transmission est discuté : pour les uns, la maladie serait autosomique dominante, pour les autres autosomique récessive. Il est intéressant, à ce sujet, de souligner les résultats d'un travail, étude systématique de frères et soeurs atteints d'un déficit confirmé, et de leurs parents (38). Par dosage de l'activité disaccharidase dans la muqueuse, les auteurs définirent des homozygotes sains avec des activités disaccharidases normales, des sujets porteurs d'un déficit partiel en disaccharidases (qu'ils appelèrent par hypothèse hétérozygotes), et des sujets porteurs d'un déficit complet en saccharase-isomaltase. L'arbre généalogique des quatre familles plaidait en faveur d'une transmission de type autosomique récessive, du fait que tous les parents étaient "hétérozygotes". L'absence des proportions données par les lois de Mendel chez les enfants est explicable par l'insuffisance de l'échantillon.

L'âge est un deuxième facteur important (3). Une activité saccharase et isomaltase est présente dès le troisième mois de gestation chez le foetus. L'activité tréhalase apparaît peu après. Enfin, l'activité maltase apparaît plus tardivement, après le sixième mois. A la naissance, cet enzyme n'est d'ailleurs qu'incomplètement développé, et on trouve à ce moment un équipement en maltase moins important. Mais très vite, le stock enzymatique se complète.

L'activité lactase s'accroît aussi au cours de la vie intra utérine. Elle serait maximale au cours de la première année, et moins élevée chez l'adulte que chez l'enfant -(16)-.

Plus récemment, il a été suggéré que l'activité disaccharidase serait fonction du régime : de multiples expériences ont été menées pour démontrer une induction de la synthèse enzymatique par le substrat lui-même.

Adaptation des alpha-glucosidases :

Chez les adultes normaux, un régime élevé en saccharose induit, au bout de 5 à 28 jours une augmentation de 30 à 50 pour cent de l'activité maltase et de l'activité saccharase (57); en fonction de la teneur du régime en disaccharides, un ajustement serait possible. Mais ce phénomène est-il du au saccharose ? En effet, des résultats identiques sont retrouvés avec le fructose (57). A l'inverse, la privation en saccharose et en fructose, dans les intolérances au fructose, induit des diminutions significatives en maltase thermolabile. (60).

Adaptation des bêta-glucosidases :

En ce qui concerne les bêta-glucosidases, une certaine adaptation fonctionnelle est possible chez les sujets normaux : en effet, à des adultes qui ne prenaient plus de lait, on augmente progressivement le lait dans l'alimentation, jusqu'à la dose de 100 grammes par jour, dans ces conditions, une diarrhée fermentative importante (16) peut apparaître dès le début. Puis survient une accoutumance; l'adulte tolère le lactose, bien que son activité lactase reste basse.

Cette adaptation fonctionnelle amène à se demander s'il n'existe pas, comme dans le cas des alpha-glucosidases, un facteur nutritionnel capable d'induire la synthèse de la lactase. L'expérience n'a pu, pour l'instant, mettre en évidence ce facteur. En effet, s'il existe chez les peuples non buveurs de lait une activité lactase significativement diminuée (13, 14) cette même diminution est retrouvée chez les sujets de même ethnie transplantés dans un autre milieu, et ayant contracté d'autres habitudes alimentaires (13). Ce fait démontre qu'il n'y a pas d'adaptation individuelle au régime lacté, et que les différences constatées sont plutôt le fruit d'une mutation inscrite dans le patrimoine génétique de la race. D'autre part, les études faites chez les sujets galactosémiques de race blanche (étude de l'absorption du lactose par les tests de charge) ne

Chez les enfants [illegible], un régime élevé en [illegible] [illegible], au [illegible] 5 à 20 jours une augmentation de 20 à 30 pour cent de l'activité [illegible] [illegible] (17); un [illegible] de la [illegible] [illegible] [illegible]

permettent pas de mettre en évidence une ascension du glucose sanguin significativement différente par rapport au groupe témoin (40). Enfin l'activité lactase ne s'élève pas, chez l'adulte, soumis à un régime contenant 40 pour cent de lactose, pas plus que chez les sujets apparemment sains, d'activité lactase très faible (57).

Activité chimique des disaccharidases :

- les disaccharides :

Le tableau I résume le type, la constitution et l'origine des différents disaccharides. Les enzymes capables d'hydrolyser les alpha-glucosides (maltose, saccharose, isomaltose, palatinose, tréhalose) sont appelés alpha-glucosidases. L'enzyme capable d'hydrolyser la lactase est une bêta-glucosidase.

Comme celle de tout système enzymatique, l'activité de l'enzyme est liée à certaines conditions : elle est fonction de :

1 - La concentration du substrat :

On définit ainsi une vitesse maximale de réaction V max (qui est de l'ordre de 1 à 4 micromoles par mg de protéine et par heure) et une concentration Km correspondant à la moitié de la V max (qui est de 0,029 micromoles par ml pour le saccharose).

2 - La concentration en sodium :

Chez l'homme, cependant, le diagramme de Lineweaver-Burke montre que le Km n'est pas affecté par la concentration de Na+ et que le V max augmente avec la concentration en Na + (61).

3 - La concentration en potassium :

Une forte concentration en potassium inhibe, au contraire, l'activité disaccharidase (61).

4 - le pH optimum est 6 pour les alpha-glucosidases, 5,8 pour la lactase.

5 - La température optimale est de 37°

3 - L'absorption du glucose, du galactose, du fructose :

Nécessité du concept de transporteur :

Les monosaccharides sont hydrosolubles, et pour pénétrer dans la cellule intestinale, ils traversent une barrière lipoprotéique, au travers de laquelle il existe des pores de diamètre 3,4 Å dans le jéjunum, pouvant augmenter jusqu'à 7,4 Å dans l'iléon. Le diamètre du cycle pyranose étant de 4 Å , cette notion suggère l'existence d'un transporteur.

Ce transporteur serait un système protéique :

Il existe un déficit congénital pour le transport du glucose-galactose (6) et ce déficit est transmis sur le mode autosomique récessif (28). Chez une souche bactérienne d'escherichia coli, a été découverte et isolée une protéine capable de lier le glucose et le galactose (2); il semble bien qu'il s'agisse là d'un système transporteur du glucose.

Si, chez l'homme, des fragments de bordure en brosse sont capables de lier le glucose à des concentrations très faibles ($Km = 2 \times 10^{-6}$)(29), il faut cependant admettre que ce phénomène ne conditionne pas seul le transport du glucose par la cellule, puisque celui-ci)mesuré sur des fragments de muqueuse vivante, a un Km d'environ 2×10^{-3} (27).

Fixation du monosaccharide sur le transporteur :

La spécificité de structure nécessaire à l'absorption in vitro par l'intermédiaire d'un système transporteur est actuellement indiscutable. En effet, il a été reconnu que la configuration D pyranose hydroxylée en 2 peut seule être absorbée grâce au transporteur. Ainsi, si le D glucose est le substrat de choix du transporteur considéré, le D galactose, qui n'en diffère que par la position de l'H et de l'OH, sur le carbone 4 (figure 2) est absorbé par le transporteur du glucose. Il en est de même du L glucose et du D xylose (30), mais ces derniers ont pour le transporteur une affinité moindre, diminuée de cent fois pour le D-

xylose, dont l'atome d'hydrogène substitué en 6 semble un élément déterminant. De plus, si on substitue successivement sur le carbone 6 le fluor à un hydrogène, puis les atomes plus volumineux (Cl^-, Br^-, I^-), il semble y avoir une activité décroissante. La liaison avec le transporteur serait une liaison hydrogène, réalisable avec de petits atomes substitués, irréalisable avec les atomes plus volumineux. Il est possible de bloquer le site du transporteur par les analogues: c'est ainsi que le glucose n'est pas absorbé en présence de phloridzine, qui a une action compétitive immédiate et réversible. Il en est de même des sucres transportés sur le même transporteur (15).

Passage du complexe monosaccharide - transporteur à travers la membrane :

Les études in vivo ont montré depuis longtemps que la concentration sanguine restait fixe malgré une concentration dans la lumière intestinale allant décroissante jusqu'à un chiffre inférieur à la concentration sanguine. C'est cette "force vitale" qui est à la base des études in vivo sur le transport actif. Il y a de bonnes raisons de croire qu'il n'existe qu'un seul mécanisme pour le glucose et ses analogues, le fructose étant absorbé par un autre mécanisme qui ne permet pas la formation d'un gradient de concentration (15).

Localisation du processus d'absorption :

Le cellule intestinale est polarisée du point de vue d' l'absorption : en effet, il existe un passage de la lumière intestinale vers le sang : la structure de la cellule intestinale présente des microvillosités à son pôle luminal et une membrane à son pôle sanguin. La bordure en brosse est la structure où le gradient a été identifié : l'absorption a même été visualisée à ce niveau par autoradiographie (39).

Le Mécanisme énergétique du transport :

Pour les monosaccharides, il existe théoriquement trois possibilités d'absorption : la diffusion, la diffusion facilitée et le transport actif. Au cours de la diffusion simple, le flux d'un monosaccharide, substance électriquement

neutre, est fonction du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane et du coefficient de diffusion (17). C'est ce deuxième facteur qui est prépondérant au niveau du jéjunum.

Physiologiquement, la diffusion semble négligeable devant le transport actif au niveau du jéjunum. Cependant, en cas de malabsorption , la diffusion iléale peut se manifester : c'est ainsi que l'on explique le passage dans les urines de substances non métabolisables. Leur découverte peut avoir une importance diagnostique considérable.

La diffusion facilitée (17) est un processus caractérisé par la pénétration d'une substance à un taux plus rapide que ne le voudrait une simple diffusion, sans gradient de part et d'autre de la membrane. Ce mécanisme n'est généralement pas classé comme transport actif, car il n'est pas directement couplé à une réaction métabolique. Il faut noter que la disparition du substrat intra cellulaire doit être appréciée pour mettre en évidence ce mécanisme. C'est par l'affinité de la substance pour le transporteur que ce mécanisme s'individualise.

Le fructose semble avoir un transport différent de la diffusion : en effet, si le fructose est absorbé en fonction directe de sa concentration, la diffusion semble peu probable, car il est absorbé rapidement (34). Par perfusion à un débit de 11,7 g par heure, il fut montré (31) que le fructose est absorbé avec une efficacité de 65 pour cent par rapport au glucose.

En définitive, le fructose semble absorbé plus rapidement que par diffusion sans gradient de concentration net. Il est donc possible que le mécanisme d'absorption du fructose soit une diffusion facilitée (28).

Le transport actif proprement dit fait intervenir une transformation du transporteur de la forme X à la forme Y, sous l'action d'un métabolisme énergétique. La forme X est apte à capter la substance, à transporter celle-ci au travers de la membrane. Inversement, la forme Y peut traverser seule, mais ne capte qu'à haute concentration. C'est ce système qui permet d'obtenir un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, pour le glucose,

le galactose, et leurs analogues structuraux, compte tenu de leur affinité pour X. Si la perméabilité de X et la perméabilité de Y sont égales, la vitesse de réaction est beaucoup plus rapide que pour une simple diffusion. Le mécanisme énergétique qui permet la transformation de la forme X à la forme Y est probablement lié à la fixation sur ce même transporteur de Na+ sur le côté intestinal, de K+ du côté intra cellulaire.

Ainsi à partir d'un transporteur à un site pour le glucose, il faut concevoir un modèle à deux sites : l'un pour le glucose, l'autre pour Na+ ou K+.

Cation présent	Km	Transporteur	Localisation dans la membrane
Na+	bas	X	lumière intestinale
Absence	élevé		
K+	très élevé	Y	milieu intra cellulaire

Tentative d'explication de l'absorption active du glucose par un transporteur à deux sites. D'après Curran et Schultz (17) et Crane (15).

Le rôle du sodium et du potassium dans le transport actif du glucose a fait l'objet de très nombreuses études. Les résultats montrent dans l'ensemble in vitro et in vivo (18, 29) que le glucose (à des concentrations considérées comme "physiologiques") est absorbé rapidement en présence de Na+. Inversement, l'absence de Na+, malgré une pression osmotique conservée, diminue considérablement l'absorption du glucose (66).

Pour que le transport actif soit permanent, il est nécessaire qu'un gradient de concentration de Na + et de K+ soit maintenu de part et d'autre de la membrane. Ce système énergétique, appelé pompe à sodium, requiert une intégrité du métabolisme cellulaire (15).

La pompe à sodium est faite de diglycérides transformés en acide phosphatidique par fixation d'un radical phosphoré provenant d'une molécule d'A.T.P. Cet acide phosphatidique est alors capable de capter deux ions Na+ et de les transférer de l'autre côté de la membrane, où ils se trouvent libérés, régénérant une molécule de diglycéride qui peut à nouveau refixer deux molécules de Na+. Ces transferts de sodium s'effectuent dans la mesure où de l'énergie est fournie sous forme d'A.T.P. Il se produit donc, à travers la phase lipidique de la membrane, un transfert actif de Na+, avec toutes ses conséquences ioniques et osmotiques, créant à la fois un déséquilibre entre le milieu intra et extra cellulaire, compensé par un courant hydrique, et par une rotation des structures de la membrane, et en particulier des transporteurs (figure 5).

Si dans la plupart des cellules de l'organisme, les pompes à Na+ sont réparties uniformément dans la membrane, au niveau de la cellule épithéliale, orientée vers l'absorption, il est concevable qu'elles soient "polarisées". Au niveau de la membrane basale, elles chasseraient le Na^+ du milieu intra cellulaire permettant la permanence d'un gradient de concentration. Ainsi, l'ouabaïne injectée par voie sanguine bloque les pompes à sodium basales; le sodium s'accumule ainsi dans la cellule, et l'absorption des sucres disparaît (15). Au niveau de la bordure en brosse, il a été mis en évidence une activité Na+ K+, dépendante de l'A.T.P.ase. Il pourrait s'agir soit d'une élimination permanente du sodium du milieu intra cellulaire vers la lumière intestinale, soit encore - la cellule ayant une polarité, et le sodium du milieu luminal agissant sur le transport - d'une inversion de la pompe; le sodium serait alors porté par la même structure que le glucose, et pénétrerait avec lui dans la cellule (figure 5).

4 - <u>En résumé</u> (figure 6)

L'amidon est hydrolysé en maltose et en maltotriose par l'amylase, enzyme d'origine digestive et pancréatique.

Puis interviennent les enzymes de la muqueuse : la maltase, qui scinde le maltose et le maltotriose en glucose. Le glucose est repris par le transporteur de la membrane, et absorbé (10).

La proximité spatiale des différents enzymes assure une efficacité maximum à l'ensemble de ces réactions. La membrane intestinale est, de plus, recouverte d'un feutrage continu séparant la surface de la bordure en brosse de la lumière intestinale. Cette zone, appelée glycocalyx par Bennett(3), protège les disaccharidases qui se trouvent à la surface de la bordure en brosse, et crée des conditions de pH et d'ionisation propres à la surface de la membrane. Elle est faite de glucoprotéines.

Les disaccharidases "placent" les monosaccharides sur les transporteurs situés sur les microvillosités. Ainsi, les monosaccharides produits par les hydrolases, sont mieux absorbés que les monosaccharides ingérés à l'état libre. Il devient donc artificiel de séparer l'activité de la digestion de celle de l'absorption.

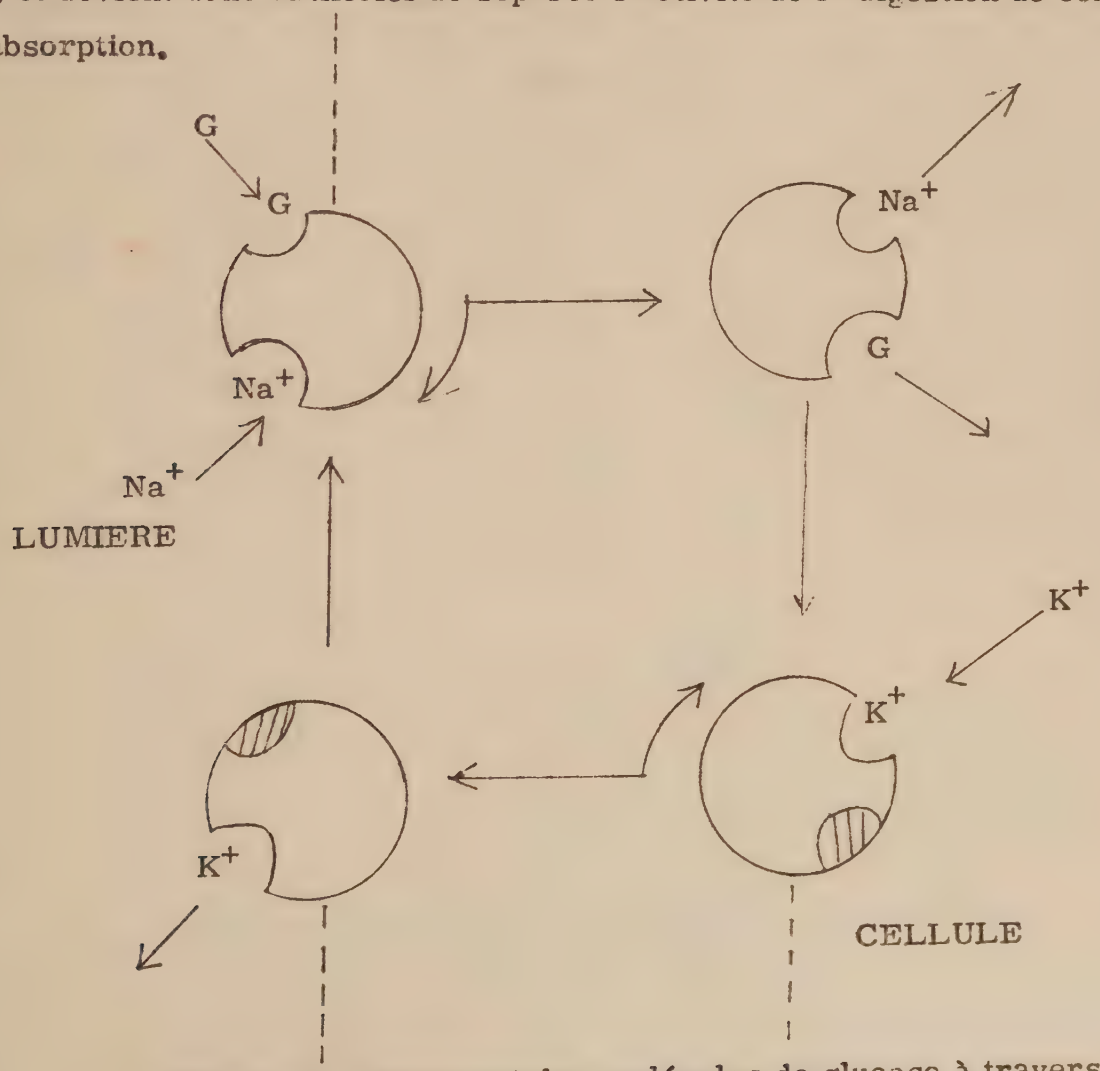
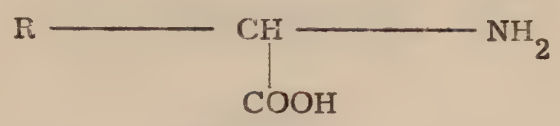


Figure 5 - Transport des molécules de glucose à travers la membrane, d'après Crane (15).

IV - LES ACIDES AMINES

Subissent un métabolisme analogue, qui ne sera pas repris en détail. Rappelons seulement leur formule générale :



Ils proviennent des protéines et des polypeptides dégradés par les enzymes pancréatiques, puis les dipeptidases de la muqueuse. Ils sont absorbés par un système transporteur spécifique de chaque groupe, analogue à celui du glucose.

oOo

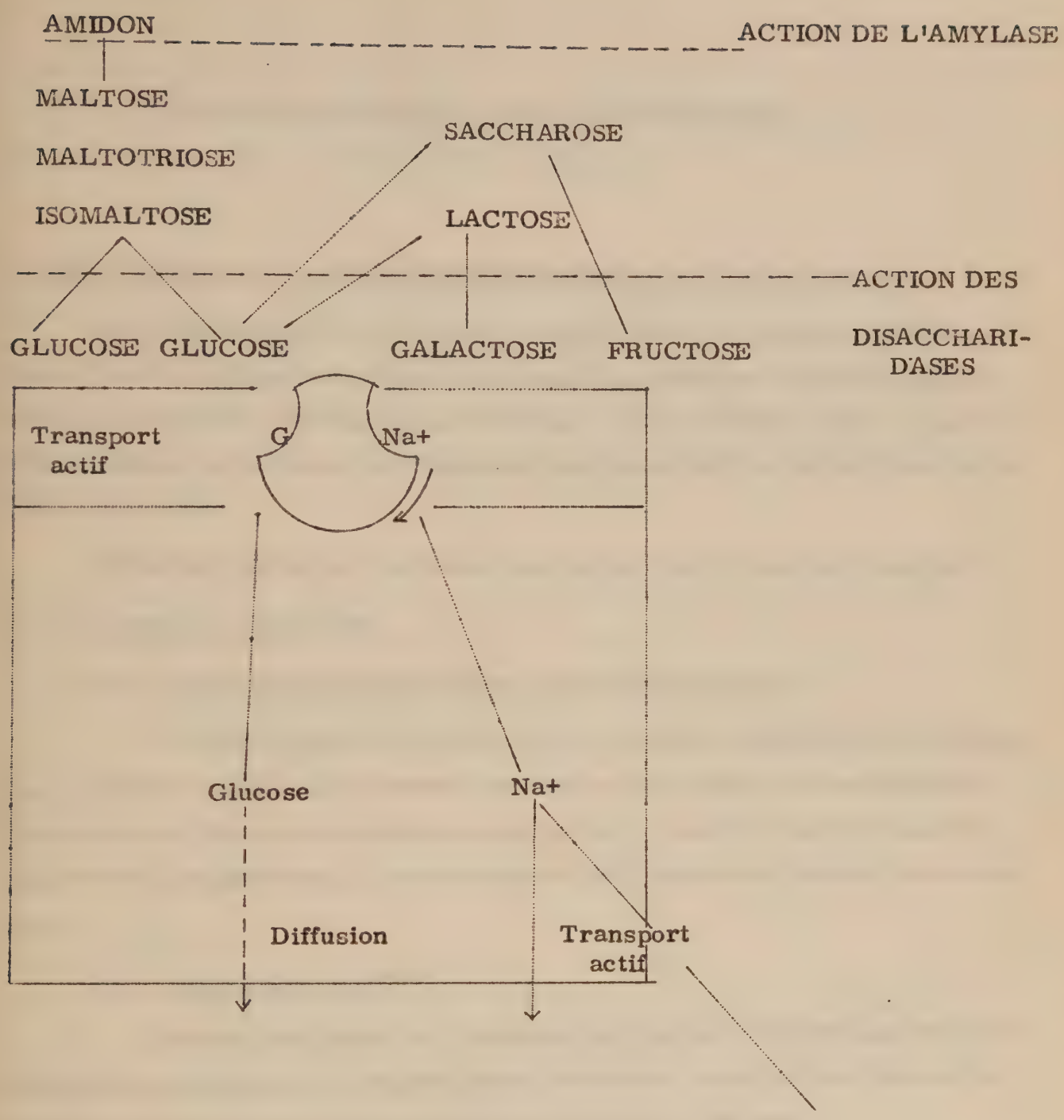


Figure 6 - L'absorption des sucres par la muqueuse intestinale, d'après G.M. Gray (30).

APPROCHE CLINIQUE DES MALABSORPTIONS

I - EVALUATION DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE DE LA MUQUEUSE

Les unes qualitatives, les autres quantitatives, les méthodes d'évaluation ne permettent pour certaines qu'une approche clinique des phénomènes. D'autres font appel à des méthodes de dosage. Plus précises, elles permettent l'étude directe ou indirecte de l'hydrolyse des disaccharides ou de l'absorption globale des oses.

Certaines méthodes d'approche permettent une évaluation grossière :

L'examen des selles (66) :

a) - La mesure du pH des selles fraichement émises :

Les intolérances aux sucres peuvent avoir la particularité de donner des diarrhées importantes et massives, dont le degré peut être apprécié par l'évaluation du pH; celui-ci, normalement de 6 à 7, peut être abaissé jusqu'à 3,5. D'une façon générale, il est au dessous de 5 dans ces diarrhées fermentatives.

b) - La teneur en sucres :

Evaluée par hydrolyse préalable par l'acide chlorhydrique du disaccharide non réducteur en monosaccharide réducteur, est chiffrée d'après l'intensité de la réaction classique d'oxydo-réduction au clinitest.

Les tests de charge (45,66)

Les tests de charge se conçoivent, dans leur principe, de la même façon qu'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Principe :

Chez un malade guéri de toute diarrhée quelques jours avant le test, et à jeun, l'absorption d'une dose de 2 grammes par kilo de poids du disaccharide étudié, puis l'évaluation de la glycémie aux temps 0, 30, 60, 120 et 180 permettent d'évaluer la flèche d'hyperglycémie provoquée.

Résultats :

Normalement, l'existence d'une flèche d'hyperglycémie provoquée aux tests de charge démontre un mécanisme d'hydrolyse des sucres, qui n'est autre que l'activité de la disaccharidase étudiée; cette activité est couplée à un mécanisme de transport des glucides, qui permet l'absorption du glucose ainsi formé et sa découverte dans le sang sous la forme d'une flèche d'hyperglycémie survenant entre la trentième et la soixantième minute d'exploration.

Dans le même temps, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale au glucose doit montrer l'intégrité de l'absorption du glucose-galactose. Dans les déficiences en disaccharidases, la flèche d'hyperglycémie aux tests de charge est absente, ou très abaissée par rapport aux témoins normaux. Là encore, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être normale.

Au cours du test, la réapparition des symptômes, les réactions au clinitest fortement positives dans les heures qui suivent, sont autant de signes qui contribuent à l'évaluation clinique de la nature et du degré de l'intolérance.

Discussion :

Ces explorations doivent être interprétées avec la plus grande prudence, en effet, comme dans le cas des épreuves d'hyperglycémie provoquée, les résultats peuvent être extrêmement variables au cours du nyctémère. De sorte que l'interprétation des courbes de glycémie oblige à une certaine réserve : on recommande de pratiquer ce test chez des sujets guéris de tout symptôme. Cela peut être difficile à obtenir, du fait que les diarrhées sont traînantes et entretenues par la dénutrition. Il faut donc, dans l'interprétation des tests, tenir compte d'une accélération possible du transit, facteur susceptible de diminuer l'absorp-

tion en général. Ces limites connues, on préfère habituellement se référer au dosage quantitatif des disaccharidases, dans les fragments de biopsie intestinale.

L'évaluation radiologique : n'a rien apporté de définitif, car elle dépend d'une grande quantité de facteurs. Elle consiste, après avoir fait un premier transit du grêle, à le comparer à un second, en présence du disaccharide étudié (43, 44).

Méthodes :

Le malade reçoit 120 ml de sulfate de barium contenant 25 g du disaccharide étudié. Puis, placé en décubitus latéral droit, il est maintenant dans cette position pendant 90 minutes. Trois clichés sont pris, respectivement à la 30e, à la 60e et à la 90e minute après l'administration.

Résultats :

L'aspect de l'intestin apparaît très anormal au cours de l'examen, lorsque le disaccharide en cause est adjoint : l'intestin grêle est distendu par le liquide de contraste dilué. Au bout d'une heure, le liquide de contraste est habituellement retrouvé au niveau du colon. Enfin, on constate souvent des haustrations marquées.

Discussion :

Cette méthode est sujette à trop de variations pour apporter des notions décisives dans l'étude des disaccharidases : il faut, en effet montrer beaucoup de discernement dans le choix du produit de contraste : certains d'entre eux contiennent en effet du lactose comme agent dispersant; certains autres contiennent des substances hydrophiles, accroissant la dilution.

Pratiquer un transit ordinaire avant l'épreuve : en effet, dans certaines maladies, telles que la stéatorrhée idiopathique, on peut avoir de tels signes : dilution de la baryte, associée à une dilatation. Certains auteurs ont voulu faire de l'association de ces symptômes à une accélération du transit un signe

très évocateur de déficit en disaccharidases primitif ; en réalité, même chez les sujets normaux, la durée du transit peut être très variable.

Précisons encore que, si le taux des disaccharidases est limite, la radiographie peut être difficilement interprétable et que, par conséquent, une intolérance secondaire peut entraîner les mêmes signes, surtout si le disaccharide étudié est le lactose.

Le dosage de l'activité disaccharidase dans les produits de biopsie pérorale du grêle : il existe de nombreuses méthodes (20,67) toutes inspirées de celle de Dahlqvist, qui utilise de petits fragments de muqueuse, obtenus par biopsie du grêle. Après homogénéisation du fragment, les dilutions successives sont préparées. Chacune sert à la détermination d'une ou plusieurs des activités spécifiques. Une quantité adéquate de chaque dilution est mise en présence de la même quantité de substrat à concentration et à pH optimum. La réaction se développe pendant 60 minutes, au bout desquelles un dosage à la glucose oxydase est pratiqué. On exprime l'unité enzymatique comme la quantité capable d'hydrolyser une millimole de substrat par minute. L'activité enzymatique de la muqueuse est exprimée, suivant les auteurs, en unités par gramme de muqueuse, ou en unités par gramme de protéine (quantités moins variables).

Discussion :

Les résultats normaux ont pour caractéristique une grande diversité d'un sujet à l'autre, en partie expliquée, peut être, par les différences de prélèvement. C'est une des limites de cette méthode, qui permet pourtant de mettre en évidence dans les fragments de biopsie des différences de répartition le long du grêle.

Le tableau III montre les valeurs normales au niveau du jéjunum.

La diversité des résultats rend l'interprétation délicate; devant un chiffre bas, se trouve-t-on devant un sujet, ayant pour des raisons diverses, de faibles activités disaccharidases sur ce petit prélèvement ? S'agit-il d'un déficit global lié à un dommage subi par la muqueuse ?

Là encore, le taux des disaccharidases ne saurait s'interpréter en dehors du contexte clinique, si on a pu mettre en évidence l'existence d'une malabsorption, par la coexistence d'un retard staturo-pondéral et d'une stéatorrhée avec des anomalies histologiques de la muqueuse, on se trouve vraisemblablement en présence d'un déficit en disaccharidases lié à ces anomalies. Nous reviendrons ultérieurement sur cette notion.

Pour mettre en évidence les déficits isolés en disaccharidases, différents auteurs accordaient une importance aux rapports $\frac{\text{lactase}}{\text{saccharase}}$ ou $\frac{\text{isomaltase}}{\text{maltase}}$ qu'ils disaient sujets à des variations minimes d'un individu à l'autre. Cette notion est, semble-t-il, discutable : en effet, bien que plus reproductibles d'un sujet à l'autre que la valeur absolue des activités, les rapports entre les différentes activités restent soumises à des variations importantes, surtout s'il s'agit d'un rapport $\frac{\text{beta-glucosidase}}{\text{alpha-glucosidase}}$. Ces variations semblent rendre illusoire toute tentative d'interprétation à l'aide de ces rapports. De plus, les déficits majeurs, susceptibles d'entraîner le tableau classique d'intolérance aux sucres, se traduisent par un taux de disaccharidases presque nul, par rapport aux taux habituellement observés.

TABLEAU III - Résultats normaux en maltase, saccharase, lactase (d'après 38; 42)

N°	Maltase (en unités)	Sacchar. (gr. de protéine)	Lactase	Maltase (en unités)	Sacchar. (gramme de muqueuse)	Lactase
1	454	135	33			
2	420	108	62			
3	455	111	35	28	6,9	2,2
4	428	227	103	27	14	6,5
5	555	80	45	27	3,9	2,1
6	260	59	33	8	1,8	1

II - EVALUATION DE L'ABSORPTION DES MONOSACCHARIDES

a) - En ce qui concerne le glucose, la classique courbe d'hyperglycémie provoquée, effectuée avec 50 g/1,73 m2 de surface corporelle, donne les résultats montrés sur la figure 7. Il est à noter que plus de 20 p. cent des sujets parfaitement normaux ont des courbes plates; ajoutons que, selon l'âge du sujet, sa position debout ou couchée, l'heure de l'épreuve (les résultats trouvés l'après midi sont toujours plus élevés que ceux du matin), les médicaments absorbés modifient considérablement la hauteur de la flèche et la forme de la courbe.

b) - Il en est de même pour le galactose, dont la reprise hépatique représente le facteur le plus important. La variation des résultats montre avec évidence qu'il est difficile de tirer un argument quelconque d'une telle épreuve chez un sujet donné.

c) - Pour le fructose, l'absorption lente et l'importance du métabolisme actif dans la cellule intestinale et le foie expliquent qu'on ne retrouve pas de chiffres de fructosémie supérieurs à 0,20 gramme par litre. En réalité une telle épreuve pour explorer le transfert du fructose est sans valeur pratique.

d) - Epreuve de charge en xylose (49) le xylose n'est ni entièrement métabolisé par l'organisme, ni réabsorbé par les tubules rénaux. On peut apprécier son transfert soit en effectuant des dosages sanguins, soit en recueillant les urines pour y chercher la quantité de xylose éliminée pendant une période donnée. Le sujet à jeun reçoit 5 ou 25 g pour 1,73 m2 de surface corporelle d'une solution de xylose à 10 p. cent. Le sujet au repos doit rester à jeun, pendant 5 heures. Il peut cependant boire de l'eau. Les urines sont recueillies sur 5 à 10 heures. La xylosémie peut être mesurée toutes les 30 minutes pendant deux heures. Les résultats ne permettent pas une interprétation facile de l'absorption intestinale. Mais certaines modifications permettraient une utilisation plus précise de ce test : en diminuant les doses (5 g chez l'adulte) et en mesurant l'élimination urinaire pendant deux heures. Il semble possible de séparer nettement les réponses normales et pathologiques.

Les épreuves de charge ne peuvent être qu'une indication au mieux, lorsqu'elles sont normales, d'une conservation de l'absorption intestinale. En effet, il existe de nombreuses sources de variations.

Le métabolisme intra-cellulaire est certainement un facteur déterminant. C'est pour cette raison qu'une épreuve de charge au 3.0 méthyl-glucose, non attaqué par l'hexokinase, peut être intéressante.

Les facteurs de variation digestifs sont nombreux : au niveau de l'estomac, il existe deux phénomènes d'inégale importance. Le débit gastrique, chez l'adulte, comme chez le nourrisson, est ralenti après ingestion d'une solution concentrée de glucose, comparée à une solution isotonique. Il semble

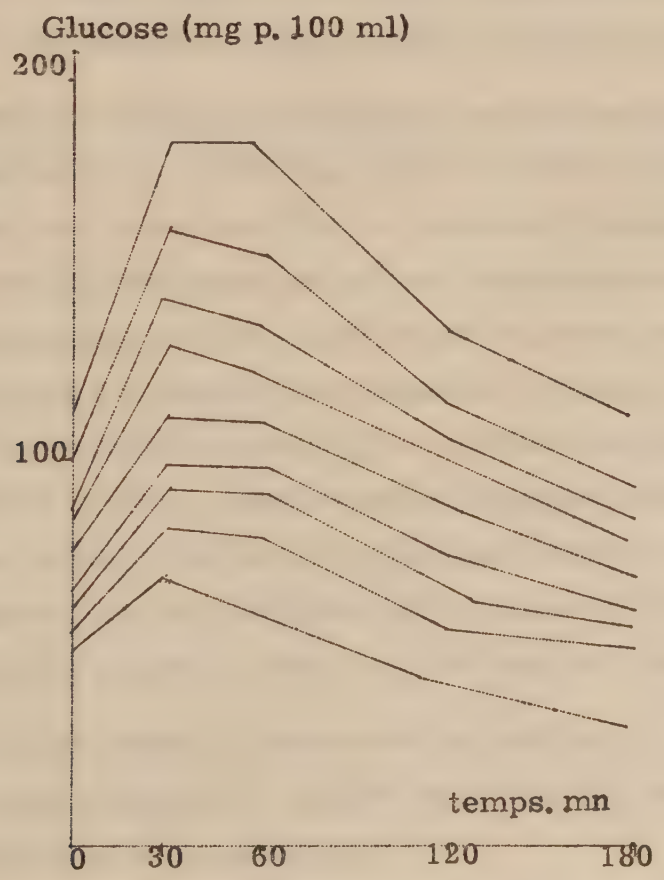


Figure 7 - Courbes d'hyperglycémie provoquée chez les sujets normaux.

qu'il s'agisse d'une réponse à une stimulation post-pylorique du glucose. Comm la vitesse d'évacuation est la même avec différentes solutions isotoniques, il est possible que les récepteurs post-pyloriques soient sensibles aux variations de pression osmotique. C'est ainsi que l'on peut expliquer qu'une solution d'amidon passe plus vite qu'une solution hypertonique en glucose chez l'enfant, alors que c'est l'inverse qui se produit chez l'adulte. Accessoirement, il faut noter la possibilité d'absorption du glucose au niveau de l'estomac. Au niveau du colon, il existe une disparition notable du glucose introduit par voie rectale, avec courbe d'hyperglycémie provoquée concomitante significative.

e) - La détermination de l'absorption in vitro : le principe de la méthode est de mesurer l'accumulation du glucose dans la cellule intestinale. Il faut noter que la définition de l'absorption est variable, suivant que l'on s'adresse à un test de charge, à une mesure in vivo, ou à une mesure in vitro.

Un fragment de muqueuse intestinale est prélevé par biopsie intestinale; pour pouvoir comparer les résultats, le lieu de prélèvement est toujours le même. La plupart des mesures a lieu au niveau de l'angle de Treitz. Le fragment de muqueuse est placé dans un milieu d'incubation oxygéné en permanence, à température constante, et dont l'osmolarité ne varie pas au cours de l'expérience, car le milieu d'incubation est considéré comme infiniment grand par rapport à l'espace intra cellulaire (65). Le milieu d'incubation contient un sucre marqué (14 C ou 3 H) à concentration constante choisie par l'opérateur. La mesure de la radioactivité ou de la concentration intra cellulaire est déterminée par dissolution ou homogénéisation du tissu. Les résultats montrent qu'un état d'équilibre s'installe entre 45 et 60 minutes environ.

En variant les concentrations extra cellulaires, il est possible de déterminer les caractéristiques du système transporteur (à condition de tenir compte du métabolisme intra cellulaire).

Pour le glucose, le Km est de l'ordre de 4,2 mM et la vitesse maximale de l'ordre de 55,5 mmoles par litre et par 10 minutes respectivement. Pour le 3,0 méthylglucose, le Km est de 7,7 mM par litre et la vitesse maximale de 25 mM par 10 minutes (28).

f) - Mesure de l'absorption in vivo :

Principe de la mesure :

Les monosaccharides n'étant pas normalement métabolisés dans l'intestin grèle, l'absorption est mesurée par la quantité de substance ayant disparu pendant un temps donné sur une certaine longueur d'intestin grèle. La place de chacune des extrémités étant bien définie, le problème est de connaître la quantité de substrat introduit au début de l'expérience, et la quantité de substrat restant à la fin. En fait, cette méthode, peu pratiquée de façon courante, donne des résultats très variables (note I, p. 36)

Il est cependant à noter que, chez l'homme présentant une anastomose porto-cave, l'absorption a pu être déterminée (5). Mais il faut interpréter ces résultats avec prudence, le sang portal n'étant pas homogène.

III - LES MALABSORPTIONS, DEFINITION ET CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Définition

Les deux critères indispensables pour définir une malabsorption sur le plan clinique sont un retard staturo-pondéral associé à une stéatorrhée (I).

Circonstances étiologiques :

La revue faite par C. Anderson suggère qu'une malabsorption peut accompagner divers états pathologiques, tels qu'atrophies villositaires, insuffisance pancréatique externe, affections chirurgicales (blind loop syndrome, mésentère commun), intolérance aux sucres, et affections métaboliques diverses (a-beta-lipoprotéinémie), affections hépatiques. Les causes les plus fréquentes demeurent la mucoviscidose, la maladie coeliaque (intolérance au gluten), les déficiences primitives, en disaccharidases (I).

IV - TROUBLES DE L'ABSORPTION DES SUBSTANCES HYDROSOLUBLES ET MALABSORPTIONS.

Les relations entre les troubles de l'absorption des substances hydrosolubles et l'existence d'une malabsorption sont univoques : le trouble de l'absorption des substances hydrosolubles est dit "primaire" s'il se présente comme la circonstance déclenchante d'une malabsorption : c'est le cas des déficits congénitaux en disaccharidases, ainsi que du déficit en transporteur du glucose et du galactose; par contre, les troubles de l'absorption des substances hydrosolubles sont dits secondaires s'ils sont la conséquence de la malabsorption, généralement liés à une atteinte de la muqueuse.

Troubles primaires de l'absorption des substances hydrosolubles (4) :

Cliniquement, les troubles primaires se présentent sous un tableau commun : si dans certains cas, les manifestations sont mineures, le plus souvent, une diarrhée acqueuse domine le tableau : elle est importante et profuse, et s'accompagne de vomissements dès que le glucide mal toléré est introduit dans l'alimentation, et aussi longtemps qu'il est apporté. C'est pourquoi, devant cet état, il faut, comme devant tout trouble digestif de l'enfant, pratiquer une enquête étiologique bien conduite : préciser exactement la date d'apparition des troubles, chercher à les mettre en relation avec un épisode de la vie alimentaire : signalons, par exemple, que l'intolérance au saccharose, apparue à l'introduction de celui-ci est une maladie du sevrage, alors qu'au contraire, l'intolérance au lactose et le déficit en transporteur du glucose et du galactose sont des maladies qui se manifestent dès la naissance. Si l'enfant est vu plus tard, à la diarrhée et aux vomissements s'associe une malabsorption. Pour préciser l'étiologie, on doit alors dresser une courbe de croissance, car celle-ci permet de situer le début à peu de distance d'un épisode de la vie alimentaire.

Les autres arguments étiologiques sont (66); le pH des selles, généralement au dessous de 5,5, très acide, précise le caractère fermentatif de la diar-

rhée, la chromatographie des sucres dans les selles, qui recherche le sucre en cause; parfois, la présence de sucres, dans les urines; la radiographie avec ingestion d'un repas baryté; les tests de charge spécifiques; mais la certitude diagnostique est apportée par la biopsie intestinale, par voie perorale, avec étude in vitro de l'hydrolyse des disaccharides et de l'absorption du glucose.

a) - Intolérance au saccharose et à l'isomaltose (70)

Décrite en 1961, l'intolérance au saccharose et à l'isomaltose a fait, depuis, l'objet d'un très grand nombre de publications. Elle se caractérise par l'apparition d'une diarrhée fermentative peu de temps après l'introduction du saccharose dans l'alimentation, tandis qu'une intolérance aux amidons et aux dextrines est l'expression clinique d'une intolérance à l'isomaltose. De plus, les tests de charge, la radiologie, la chromatographie des sucres, sont anormaux pour les sucres concernés : saccharose, isomaltose, palatinose. La biopsie intestinale met en évidence le déficit, car l'homogénat hydrolyse peu ces trois sucres.

Nous savons que la maladie est familiale : il n'est pas rare de retrouver, chez les ascendants et les frères, des troubles digestifs, même mineurs.

b) - Intolérance à l'isomaltose (19) :

Les déficits en isomaltose isolés sont théoriquement possibles, mais n'ont été décrits que deux fois dans la littérature mondiale. On retrouve dans ce cas un test à l'isomaltose perturbé, et la biopsie montre un effondrement des activités isomaltase et palatinase.

c) - Intolérance congénitale au lactose (66) :

Ce syndrome, qui survient chez les enfants dès la naissance, est plus sévère que l'intolérance à l'isomaltose et au saccharose. La diarrhée fermentative est volontiers plus importante. On peut avoir aussi un retentissement rénal (albuminurie, acidose hyperchlorémique, hyperaminoacidurie). Enfin, une lactosurie importante peut s'y associer, rendant le pronostic plus sévère. La maladie peut apparaître chez l'adulte.

d) - Déficit congénital en maltase :

A chaque fois qu'une alpha-glucosidase est touchée apparaît un déficit en maltase d'importance variable. Mais les autres alpha-glucosidases peuvent assurer une activité maltase suffisante pour qu'une intolérance au maltose n'apparaîsse pas. 4 cas d'intolérance au maltose ont été décrits (19), toujours associées à une intolérance globale aux alpha-glucosides.

e) - Déficience congénitale en transporteur du glucose et du galactose (6, 46)

Les premiers jours de la vie sont marqués par une diarrhée acqueuse, pouvant évoquer une fistule recto-urinaire, entraînant une deshydratation. L'état général est cependant assez bien conservé au début de la maladie.

Les selles contiennent du glucose, révélé par clinistix (réaction très positive). La glycémie est souvent basse pendant les premiers mois de vie, et ne change pas après alimentation au sein ou aux laits commerciaux. Une glycosurie est possible.

Avant que le diagnostic ne soit établi, ces enfants sont habituellement traités pour diarrhée sévère. Par voie parentérale, le glucose est bien toléré. De petites quantités de lait maternel ont pu être reçues sans troubles importants. L'arrêt de la diarrhée est très rapide lorsque le seul glucide alimentaire est le fructose. Si ce régime est institué rapidement, les troubles digestifs disparaissent, et le développement staturo-pondéral et psychomoteur semble normal (note 2, p. 36).

Certaines complications peuvent survenir, en particulier une atteinte rénale (lithiase et néphrocalcinose) et une atteinte mycosique (candida albicans).

Les tests paracliniques :

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, il n'y a habituellement qu'une faible réponse; cependant, la glycémie peut augmenter de 0,20 grammes par litre à la soixantième minute.

A chaque fois que [illegible] est [illegible] un [illegible]
on meilleur d'importance variable. Mais les autres [illegible]
[illegible]
[illegible] (1.), toujours
[illegible]

[illegible]

Les premiers jours de la vie sont marqués par une diarrhée acqueuse,
pouvant évoquer une [illegible], entraînant une déshydratation.
[illegible]

[illegible]
[illegible]
[illegible]tive). La glycémie est souvent basse pendant les premiers mois de vie,
et ne change pas après alimentation au sein ou aux laits commerciaux. Une
[illegible] est possible.

Avant que le diagnostic ne soit établi, ces enfants sont habituellement
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible] le fructose. Si ce régime est institué rapidement, les troubles digestifs
disparaissent, et le développement staturo-pondéral et psychomoteur semble
[illegible].

Certaines complications peuvent survenir, en particulier une atteinte
rénale (lithiase et néphrocalcinose) et une atteinte myocardique (cardiomégalie).

Les tests complémentaires :

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, il n'y a pratique-
ment aucune faible réponse; cependant, la glycémie peut augmenter de 0,20
[illegible]

Il n'y a pas d'élévation de la glycémie après ingestion de galactose. Au cours du test au lactose, l'élévation maximale est de 16 mg pour 100 ml. Au cours du test au saccharose, elle peut être plus élevée.

A l'opposé, la glycémie s'élève de façon importante après ingestion de fructose.

Dans les selles, l'augmentation des sucres réducteurs, et une diarrhée acqueuse sont toujours notés après les épreuves orales au glucose, au galactose et au lactose.

La mesure de l'absorption in vitro met en évidence une absence totale de transport actif pour le glucose, le galactose et le 3.0 méthylglucose, alors que l'absorption du fructose et de certains acides aminés est normale.

Le mode de transmission semble autosomique récessif (28). Les garçons et les filles sont également atteints, et les parents sont cliniquement sains; d'autre part, l'étude in vitro a clairement mis en évidence que les hétérozygotes ont une diminution de l'absorption du glucose et du 3.0. méthylglucose, avec diminution de la vitesse maximale, et Km identique à celui des sujets sains.

f) - Quant aux acides aminés :

Il existe également des déficits en transporteurs primitifs (71). Mais la maladie digestive est rarement prédominante : ce sont plus volontiers des maladies à tropisme rénal ou cérébral (51).

Troubles secondaires de l'absorption des substances hydrosolubles :

a) - Déficit secondaire en disaccharidases (66) :

Les déficits secondaires en disaccharidases sont des déficits survenant à l'occasion d'une altération de la muqueuse intestinale. Ce sont des déficits portant sur la totalité des disaccharidases; il a été cependant démontré que la lactase était touchée plus vite que les alpha-glucosidases.

Chez l'enfant, la diminution globale des disaccharidases a été retrouvée dans les maladies coeliaques, dans le kwashiorkor (25) dans les infections à giardia, dans les a-beta-lipoprotéinémies. Il faut noter que ce déficit a également été retrouvé dans certaines affections sans anomalies histologiques en microscopie optique : résection intestinale, mucoviscidose.

Histologie	Maltase	Saccharase	Lactase
H.V. > 500 µ	21,5 à 28,9	7,8 à 8,9	3,6 à 4,9
Atrophie villositaire complète	4,7 à 13,5	1,6 à 3	0 à 1

TABLEAU IV

Disaccharidases chez des sujets dont la hauteur villositaire est nulle (6) comparée à des sujets de hauteur villositaire > 500 µ (résultats personnels).

b) - Déficit secondaire en transporteurs du glucose et du galactose :

Desjeux et coll (26) travaillant sur la muqueuse d'enfant atteint de maladie coeliaque, ont récemment mis en évidence l'existence de déficits secondaires du transport du glucose et du galactose.

c) - Déficit secondaire en transporteurs des acides aminés (26)

De la même façon, il a été mis en évidence un déficit secondaire en transporteurs de l'alanine : l'absorption de l'alanine, en effet, est significativement diminuée par rapport à l'absorption étudiée chez des sujets témoins (Tableau V).

V - CONCLUSION

Au cours de la maladie coeliaque, caractérisée par une atrophie villositaire complète, survient une malabsorption portant sur l'eau, comme en

témoigne la diarrhée, et les substances hydrosolubles, comme le montrent un certain nombre d'anomalies dans l'étude enzymatique de la muqueuse.

Or, un certain nombre d'arguments suggère qu'en dépit de la disparition totale des villosités, il persiste une absorption résiduelle :

- l'enfant peut continuer à prendre un peu de poids, ou rester stationnaire.

- il persiste, dans un nombre non négligeable de cas, une réponse positive aux tests de charge et à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Notamment il a été évoqué ici une difficulté dans certains tests d'absorption du xylose, la difficulté de distinguer le normal du pathologique.

- il persiste in vitro une hydrolyse des disaccharides et une absorption des monosaccharides diminuée, mais significativement différente de 0.

- après la suppression du gluten dans l'alimentation, la reprise de la croissance est très rapide.

Or, dans la muqueuse normale, il existe deux zones ayant chacune leur physiologie et leurs fonctions propres : les cryptes sont caractérisées par une multiplication cellulaire, et une sécrétion d'eau et d'électrolytes (63), les villosités par une différenciation des enzymes digestives et des processus d'absorption. Il serait donc prévisible que la muqueuse atrophique ne puisse ni hydrolyser, ni absorber. Or il n'en est rien.

Ces constatations suggèrent deux explications possibles :

- la malabsorption des substances hydrosolubles dépend plus d'une diminution du nombre des entérocytes, que d'une modification de leur métabolisme. En d'autres termes, les entérocytes d'un sujet atteint de malabsorption se comportent de la même façon que les entérocytes d'un sujet normal. Il faut supposer, dans ce cas, qu'il existe une zone d'entérocytes non touchés par la malabsorption.

TABLEAU V - Etude du transport du glucose et de l'alanine dans les maladies coeliaques, comparés à ceux de sujets témoins (26).

N°	Diagnostic	Rapport distributif	
		Alanine	Glucose
1	Normal	14,1	
2	Normal	15,1	
3	Normal	11,2	
4	Normal		19,6
5	Normal		17,6
6	Normal		17,7
7	Normal	12,9	15,3
8	Maladie coeliaque	5,7	7,9
9	Maladie coeliaque	7,1	6,4
10	Maladie coeliaque	7,9	7,2
11	Maladie coeliaque	7,1	6,6
12	Maladie coeliaque	6,0	6,1
13	Maladie coeliaque	7,6	8,0
14	Maladie coeliaque après guérison	17,6	20,8

Les cellules villositaires, en très petit nombre, assureraient une absorption résiduelle.

Quelle que soit l'explication proposée, la pathogénie de la diarrhée reste obscure : est-elle liée seulement à l'atrophie villositaire, ou au pouvoir sécrétoire des cryptes ?

Ce travail a donc un double but :

- essayer de dégager des arguments en faveur d'une des hypothèses énoncées, ci-dessus concernant l'activité de l'entérocyte dans la muqueuse atrophique.

- essayer, à partir d'arguments tirés de cette étude, de préciser le problème du mécanisme de la diarrhée.

oOo

Notes :

(1) - Les techniques d'intubation sont utilisées à titre expérimental par quelques chercheurs : en France, Rey et coll (enfants malades), Bernier et coll. (Saint-Lazare), Fontaine et coll. (CHU de Lille).

(2) - Le premier cas de déficit en transporteur du glucose et du galactose a été conjointement décrit en France par R. Laplane, C. Polonovski, M. Etienne P. Debray, J. C. Lods, B. Pissaro (Arch. Franç. Pédiat. 19, 895-944, 1962).

MATERIEL ET METHODES

L'étude porte sur 42 enfants, étudiés soit pour un retard staturo-pondéral, soit pour une diarrhée, le plus souvent au moment de l'étude, parfois dans les antécédents. Ces enfants sont âgés de 3 mois à 14 ans.

Les enfants ont été retenus pour cette étude sur les critères suivants :

- poids et taille,
- coefficient d'absorption des graisses,
- biopsie jéjunale.

Cela nous a permis de retenir deux catégories d'enfants :

- les maladies coeliaques, diagnostiquées sur l'existence d'une malabsorption, d'une atrophie villositaire, avec régression des signes sous régime sans gluten (32). Chez 3 de ces enfants (n° 16, 19, 20), on a pu vérifier que l'histologie était en voie d'amélioration sous régime sans gluten.

- les retards de croissance inexpliqués, avec stéatorrhée.

Le coefficient d'absorption des graisses est essentiel : s'il n'y a pas de stéatorrhée, on ne peut affirmer l'existence d'une malabsorption. Lorsque, pour des raisons pratiques, le bilan lipidique n'a pu être fait, nous n'avons retenu que les enfants porteurs d'une atrophie villositaire complète (situation qui conduit de façon certaine à une malabsorption).

Nous avons, de plus, adjoint à l'étude quelques enfants guéris d'une maladie coeliaque certaine, ou en voie de guérison.

Il n'a pas été étudié d'enfants normaux (c'est-à-dire n'ayant ni retard staturo-pondéral, ni coefficient d'absorption des graisses perturbé) pour des raisons déontologiques. Enfin, certains enfants porteurs d'une malabsorption d'étiologie précise (mucoviscidose, déficit en transporteur du glucose, iléite régionale, diarrhées aigues) ont été éliminés.

En conclusion, cette étude porte sur des enfants atteints de malabsorption de pathogénie obscure (dont la maladie coeliaque) actuelle ou ancienne.

TECHNIQUES DE MESURE

I - POIDS ET TAILLE

Les enfants ont été pesés au début de l'étude, et les poids exprimés en déviations standard par rapport à la moyenne (courbes du C.E.C.D.E. d'après les docteurs Sempe et Pedron).

II - DETERMINATION DU COEFFICIENT D'ABSORPTION DES GRAISSES (69)

Cette détermination, utilisant la méthode de Van de Kamer, comporte deux temps :

- la détermination des graisses fécales sur les selles recueillies pendant au moins trois jours, car la quantité de selles est extrêmement variable d'un jour à l'autre.

- la détermination des graisses ingérées par la même méthode; ces graisses sont dosées sur le quart de l'alimentation. L'alimentation des enfants comprend toujours 2 à 3 grammes de lipides par kilo de poids.

PRINCIPE

Cette méthode dose les acides gras contenus dans les selles et dans l'alimentation, ces acides gras représentent environ 95 p. cent des lipides fécaux et alimentaires (47).

Il faut noter que les calculs sont effectués en considérant que le poids moléculaire moyen des acides gras est de 284, ce qui correspond à l'acide stéarique.

La mesure des acides gras totaux des selles et de l'alimentation se fait par titrimétrie après saponification, en milieu alcalin, et extraction des acides gras libérés dans l'éther de pétrole.

MATERIEL ET PRODUITS UTILISES

Le matériel suivant est nécessaire pour cette technique :

- bocaux de recueil pour les selles et l'alimentation : dans le cas où la diarrhée est importante, il peut être nécessaire de placer l'enfant sur un lit métabolique.
- une balance commerciale servira à la pesée des selles et de l'alimentation; une balance à 0,1 mg de précision servira à peser les prises d'échantillon.
- un mixeur pour homogénéisation des selles.
- une rampe chauffe-ballons, composée de 3 chauffe-ballons de 80 watts, adaptés aux ballons de 250 ml.
- quatre thermostats,
- ballons de 250 cc, avec réfrigérants à reflux,
- pipettes de 50 cc et de 25 cc
- éprouvettes graduées,
- béchers de 150 cc,
- burettes graduées de 25 cc.

- K OH 33 p. cent (préparée à partir de la potasse caustique)
- alcool neutre absolu + 0,4 p. cent d'alcool isoamylique,
- H Cl 25 p. cent (préparé à partir d'HCl concentré)
- ether de pétrole 60 p. cent

- alcool neutre, dont la neutralité est contrôlée par addition d'une goutte de bleu de thymol dans 250 cc d'alcool absolu (le mélange doit prendre une couleur jaune pâle).
- bleu de thymol alcoolique à 2 p. cent
- Na OH N/10

TECHNIQUE

Homogénéiser pendant au moins 5 minutes les selles à mesurer, après les avoir pesées.

Sur un prélèvement aliquot de ces selles, pesé au préalable à la balance de précision, on fait agir, dans un ballon de 250 cc, 10 ml de KOH 33 p. cent et 40 ml d'alcool absolu; le mélange bout pendant une vingtaine de minutes sur une rampe chauffe-ballons, sous réfrigérant à reflux. Puis, après refroidissement énergique, 17 ml d'HCl 25 p. cent versés dans le ballon libèrent des vapeurs blanches de fumée d'ammoniac (s'il ne se dégage pas de fumée, le dosage est à refaire). 50 ml d'éther de pétrole sont ensuite versés dans le ballon : agiter pendant une minute.

On reprend alors 25 ml de l'éther de pétrole surnageant dans un bécher, puis on évapore sur plaque chauffante. Il ne reste plus que les acides gras, qui, repris par l'alcool neutre, sont titrés par Na OH N/10 en présence de 2 à 3 gouttes de bleu de thymol.

CALCULS

On a prélevé une quantité aliquote de selles q, et on a versé jusqu'à neutralisation A ml de soude N/10

La quantité de graisses contenue dans 100 g de selles est donnée par la formule :

$$\frac{A \times 1,04 \times 284 \times 2 \times 100}{10,000\ q} = 5,907\ \frac{A}{q}$$

où - 284 est le poids moléculaire moyen des acides gras de l'alimentation,

- 1,04 est une correction due à l'absence de solubilisation dans l'éther de pétrole d'une petite fraction des acides gras.

REMARQUES

1) - Pour empêcher une ébullition irrégulière, pendant l'évaporation de l'éther de pétrole, il est conseillé d'y plonger un petit morceau de papier filtre,

2) - L'extraction est complète au bout d'une minute. On n'extrait pas d'acides gras supplémentaires en secouant le ballon plus longtemps.

3) - Après virage au bleu de thymol, on peut avoir un retour plus ou moins rapide à la coloration jaune, dû à la dissolution dans le milieu du CO_2 de l'air ambiant. Dans ce cas, il faut tenir compte du premier virage. De plus, pour éviter les erreurs par excès dues à ce phénomène, il faut faire le titrage très vite.

CALCUL DU COEFFICIENT D'ABSORPTION DES GRAISSES

Par la détermination décrite ci-dessus, on connaît la quantité de graisses fécales, soit F. Par une détermination semblable, menée sur le quart de l'alimentation, on peut déterminer la quantité Q des graisses ingérées correspondantes, à condition de donner à l'enfant avant le premier repas et après le dernier des trous jours de dosage un comprimé de carmin; le recueil des selles commence dès l'apparition de la première coloration rouge dans les selles, et cesse à l'apparition de la deuxième coloration.

Le coefficient d'absorption C est égale au quotient :

$$\frac{\text{Quantité de graisse absorbées}}{\text{Quantité de graisses ingérées}} \times 100$$

soit en utilisant les données de l'expérience :

$$C = \frac{Q - F}{Q} \times 100$$

II - LA BIOPSIE INTESTINALE

PRINCIPE

Prélever au niveau de l'angle de Treitz sous écran radioscopique un fragment de muqueuse intestinale; ce fragment est divisé en plusieurs parties; qui sont réparties entre l'histologie, le dosage des disaccharidases, et l'étude des absorptions in vitro de trois substances hydrosolubles : un monosaccharide, le glucose, un disaccharide, le maltose, un acide aminé neutre, l'alanine.

MATERIEL ET METHODES

Une capsule de Crosby-Kugler pédiatrique a été employée (Crosby-Kugler capsule, collège park instruments, P.O. Box 73, collège park Maryland U.S.A. 20-740, (figure 8 et 9)

L'enfant est d'abord mis à jeun pendant 8 heures. Une prémédication est administrée une heure avant la biopsie, soit 5 mg par kilo de poids de Nembutal I.M. et un mg par kilo de poids de primpéran P.O.

L'enfant est attaché sur une roue d'Aimé. La capsule est passée à travers la bouche et poussée dans l'estomac jusqu'au contact du pylore. La position de la capsule est alors contrôlée à l'amplificateur de brillance. Le passage du pylore est parfois difficile, et il faut basculer l'enfant en décubitus latéral droit. Le prélèvement est repéré par le bord gauche du rachis.

Lorsque la capsule est en place, on la lave en injectant dans la seringue quelques ml de sérum physiologique. Puis on y injecte quelques ml d'air, pour la vider de tout liquide. On peut alors faire le prélèvement en ramenant vers soi le piston de la seringue.

L'enfant est alors ramené en salle et mis sous surveillance : tension artérielle et pouls toutes les demi-heures, surveillance de la coloration des selles.

COMMENTAIRES

La taille des fragments est très variable, et souvent il n'a pas été possible d'obtenir les fragments nécessaires à toutes les déterminations.

[illegible]

[illegible] au niveau de l'angle de Treitz sous forme [illegible] que un [illegible]

[illegible], un dissocharide, le maltose, un acide [illegible] neutre, l'alanine.

[illegible]

[illegible] cellule, collège park instruments, P.O. Box 73, collège park Maryland U.S.A. 20-740. (figure 8 et 9)

[illegible] l.M. et un mg par kilo de poids de primpéran P.O.

L'enfant est attaché sur une roue d'[illegible]. La capsule est passée à travers la bouche et poussée dans l'estomac jusqu'au contact du pylore. La posi- [illegible] à l'amplificateur de brillance. Le passa- [illegible]

[illegible] pour la vider de tout liquide. On peut alors faire le prélèvement en ramenant [illegible] soi le piston de la seringue.

[illegible] sous surveillance : tension [illegible]

La [illegible] des fragments est très variable, et souvent il n'a pas été possible d'obtenir les fragments nécessaires à toutes les [illegible].

Figure 8 : Montage de la capsule de Crosby.

La capsule comprend plusieurs parties s'emboitant deux à deux :

1 - Le corps de la capsule, en forme de cylindre évidé, dans le fond duquel arrive un tuyau.

2 - Un couteau cylindrique, pourvu dans sa partie supérieure d'une gorge circulaire, et, à son bord supérieur, d'une encoche. Lorsque la capsule est montée, à cette encoche correspond un cran dans le corps de la capsule. Ce cran est placé de telle façon qu'il faut tendre le ressort pour monter la capsule.

3 - Un ressort se place dans la gorge du couteau et est fixé au fond de la capsule au moyen d'un cran.

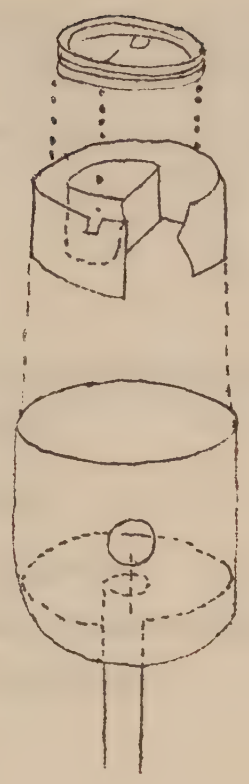


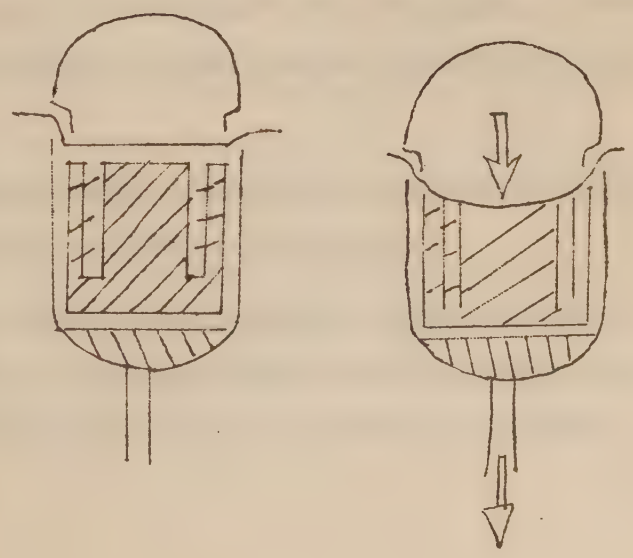
Figure 9 : Fonctionnement de la capsule.

Une fois le couteau monté, le corps de la capsule est recouvert d'une membrane de baudruche, puis d'un couvercle.

Lorsqu'au moyen d'une seringue on fait le vide dans la capsule, il se passe deux choses :

1 - un morceau de la muqueuse pénètre dans la capsule par un trou sur le côté de celle-ci.

2 - La baudruche, aspirée, vient appuyer sur le couteau qu'elle libère de son cran d'arrêt. Le ressort, en se détendant, provoque une rotation du couteau. Le fil du couteau, en passant devant l'orifice latéral de la capsule, coupe le fragment engagé.



Le choix de cette capsule par rapport aux autres vient de sa grande sécurité. Cette méthode est sans danger, à condition d'éliminer les grandes malnutritions et les troubles de la crase sanguine (1). Dans notre série, aucun incident n'a été noté.

III - L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

Dès le prélèvement, le fragment destiné à l'histologie est fixé dans la liqueur de Bouin, où il séjourne 24 heures.

Il subit ensuite le traitement suivant :

- un bain d'alcool à 60° pendant 12 heures,
- trois bains d'alcool successifs à 90° pendant une heure chacun,
- un bain d'alcool à 100° pendant une heure,
- un bain de toluène d'une heure,
- une inclusion dans la paraffine.

Les fragments inclus dans la paraffine sont coupés au microtome à 20 microns d'épaisseur. Par examen des coupes au microscope optique, on peut déterminer :

- la hauteur des villosités; cette hauteur est mesurée sur des coupes rigoureusement parallèles aux villosités. Ceci peut être contrôlé par lecture de plusieurs lames, par l'aspect allongé des cryptes; il est à noter que la hauteur des villosités peut être inégale, que les villosités sont ramifiées. L'histologie et les mesures d'activité ont été faites sans connaître les résultats de l'une ou l'autre technique.

- l'index mitotique est le pourcentage des cellules cryptiques en division. Il a été déterminé sur un minimum de 300 à 500 cellules.

Ces 2 déterminations ont été faites avec précision à chaque fois que cela a été possible. Dans quelques cas, la hauteur exacte des villosités manque, soit que l'on n'a pas eu suffisamment de lames se prêtant à la lecture,

soit que la hauteur soit très irrégulière. Les cas où manque l'index mitotique sont ceux où le prélèvement n'a pas ramené la totalité de la zone cryptique.

IV - LE DOSAGE DE L'ACTIVITE DISACCHARIDASE DE LA MUQUEUSE

La technique de dosage utilisée est la microtechnique de Dahlqvist (20).

PRINCIPE

En présence d'un homogénat de muqueuse prélevée par biopsie du grêle on met une solution de substrat choisie de telle façon que la concentration du milieu d'incubation soit optimale (0,028 M) au pH d'activité maximum (6). L'incubation à 37° de ce milieu dure une heure, au cours de laquelle le disaccharide s'hydrolyse en libérant du glucose. C'est la quantité de glucose ainsi formé qui est déterminée par réaction à la glucose oxydase.

MATERIEL ET METHODES

- un homogénéiseur de Potter (Roucaire) muni des tubes et pistons correspondants (5 ml).
- un incubateur à thermostat,
- des tubes à hémolyse,
- un colorimètre de Jobin et Yvon, muni de microcuves de 600 microlitres, et du portoir correspondant
- des pipettes d'Eppendorf de 20 et 200 microlitres,
- une balance au dixième de milligramme.

- Tampon maléate de sodium 0,1 M à pH 6. Dissoudre 1,16 gramme d'acide maléique dans 15,3 ml de soude normale. Diluer dans l'eau distillée jusqu'à 100 ml. Mesurer le pH, et ajuster si nécessaire à 6.

- Solutions de disaccharides à pH 6 : préparer des solutions de maltose, lactose, saccharose 0,056 M dans le tampon précédent. Ces solutions doivent être conservées au freezer en petites quantités.

[illegible] n'a pas ramené la totalité de la zone [illegible].

[illegible] DE L'ACTIVITÉ DISACCHARIDASE DE LA [illegible]

La technique de dosage utilisée est la microtechnique de Dahlqvist (20).

[illegible]

[illegible] une solution de substrat choisie de telle façon que la concentration du [illegible] d'incubation soit optimale (0,028 M) au pH d'activité maximum (6). L'in[illegible] à 47° de ce milieu dure une heure, au cours de laquelle le disaccharide [illegible] en hétérant du glucose. C'est la quantité de glucose ainsi formé qui [illegible].

[illegible]

[illegible] correspondants (5 ml).

- un incubateur à thermostat,
- des tubes à hémolyse,
- un colorimètre de Jobin et Yvon, muni de microcuves de 600 micro[illegible]
- des pipettes d'Ippendorf de 20 et 200 microlitres,
- une balance au dixième de milligramme.

- Tampon maléate de sodium 0,1 M à pH 6. Dissoudre 1,15 gramme d'acide maléique dans 15,3 ml de soude normale. Diluer dans l'eau distillée jusqu'à 100 ml. Mesurer le pH, et ajuster si nécessaire à 6.

- Solutions de disaccharides à pH 6 : préparer des solutions de mal[illegible], lactose, saccharose 0,030 M dans le tampon précédent. Ces solutions [illegible] être conservées au frecher en petites quantités.

- Tampon tri-5-acide chlorhydrique 0 5 M : dissoudre 61 g de tris (base libre) dans 85 ml d'HCl 5 N. Diluer à 1 l. Mesurer le pH, et ajuster à 7 si nécessaire.

- Solution peroxydase : dissoudre 10 mg de peroxydase dans 10 ml d'eau. Conserver au freezer en petites quantités.

- O. dianisidine : dissoudre 100 mg de O. dianisidine (sigma) dans 10 ml d'éthanol absolu. Conserver à l'abri de la lumière. Il faut jeter la solution dès qu'elle devient brune par oxydation.

- Réactif T.G.O. : dans 100 ml de tampon tris on met 0,7 ml de glucose oxydase (Eurobio) un ml d'O. dianisidine, 0,5 ml de solution peroxydase. Il faut conserver le produit à l'abri de la lumière.

- Solutions étalon de glucose: il faut préparer une solution mère à 1 g. par litre de glucose. Cette solution doit être conservée congelée au freezer. C'est à partir d'elle que des solutions d'étalonnage à 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 et 0,5 grammes par litre seront préparées au moment de la manipulation.

HOMOGENEISATION

Dans le tube d'un homogénéiseur de Potter, on place successivement :

- le fragment de muqueuse, pesé immédiatement après le prélèvement, conservé ensuite au freezer si la détermination n'a pas lieu le jour même.

- 500 microlitres d'eau.

Au cours de l'homogénéisation qui dure au moins cinq minutes, le tube doit baigner dans la glace pilée.

PREPARATION DES HOMOGENATS DILUES

A partir de l'homogénat initial, il faut préparer les dilutions suivantes : 1/50, 1/25, 1/10, 1/2.

Les dilutions doivent être choisies en fonction de l'aspect macroscopique de la muqueuse, et du poids du fragment utilisé (par exemple, si on dispose d'un fragment de 8 mg, on peut choisir une dilution au vingt-cinquième pour la maltase, au dixième pour la saccharase, au demi pour la lactase. Si la muqueuse est anormale, ou si l'on dispose d'une quantité moindre de muqueuse, on pourra réduire ces dilutions de moitié. On pourra aussi, en cas d'incertitude sur les gammes à employer, faire les manipulations avec plusieurs gammes de dilution différente).

INCUBATION

Dans un même tube à hémolyse, on place 20 microlitres d'homogénat, qu'on mélange avec 20 microlitres de solution 0,056 M du substrat dosé. Le mélange est incubé à 37° pendant une heure, au bout de laquelle est ajouté le TGO (600 microlitres). Une nouvelle incubation d'une heure est pratiquée.

Les blancs sont préparés de la façon suivante : 20 microlitres d'homogénat à la dilution employée, puis 600 microlitres de TGO. C'est le tris présent dans le milieu qui va empêcher la réaction enzymatique d'hydrolyse. Enfin, il faut ajouter 20 microlitres de substrat correspondant.

ETALONNAGE DE L'APPAREIL

A l'aide des solutions étalon préparées extemporanément, les mélanges suivants sont faits : 40 microlitres de solution glucose standard à 100, 200, 300, 400 et 500 microgrammes par ml chacune dans un tube à hémolyse, 600 microlitres de T.G.O.

La coloration se développe pendant une heure au bain marie à 37°. La lecture se fait au colorimètre à la longueur d'onde de 420 millimicrons, contre un blanc préparé en mélangeant 40 microlitres d'eau distillée et 600 microlitres de T.G.O. (les mesures se font à la même longueur d'onde, contre les blancs préparés comme décrit ci-dessus). Les résultats permettent de dresser

la courbe étalon : en abscisse les valeurs 100, 200, 300, 400 et 500 microgrammes par ml, soit 4, 8, 12, 16 et 20 microgrammes de glucose dans 40 microlitres.

CALCUL DE L'ACTIVITE DISACCHARIDASE

L'unité disaccharidase est l'activité nécessaire pour hydrolyser une micromole de substrat en une minute.

Cette détermination permet d'évaluer dans la muqueuse une activité maltase, une activité saccharase, et une activité lactase.

Soit A (microgrammes) la quantité de glucose formé en une heure dans le milieu d'incubation, d le facteur de dilution de l'homogénat par rapport à l'homogénat initial, n le nombre de molécules de glucose formé par l'hydrolyse d'une molécule de substrat. Avec ces données, il est possible de calculer le nombre d'unités disaccharidase contenu dans un ml d'homogénat initial :

$$U = \frac{A}{180} \times \frac{I}{60} \times d \times \frac{I}{n} \times \frac{1,000}{20} \quad \text{soit } U = \frac{A\,d}{216\,n}$$

Connaissant U et connaissant la quantité de muqueuse par ml d'homogénat, il est facile d'exprimer l'activité de la muqueuse en unités maltase, lactase et saccharase. Ces valeurs seront, en définitive, exprimées en unités par g. de muqueuse fraiche.

V - L'ETUDE DE L'INCORPORATION DU GLUCOSE, DU MALTOSE, ET DE L'ALANINE PAR LA MUQUEUSE DU GRELE

La méthode employée est celle de Thier et coll. (65) reprise dans l'étude des malabsorptions par Desjeux et coll. (26).

PRINCIPE

Un fragment intestinal est incubé en présence d'une molécule marquée au 14 C. A la fin de l'incubation, la radioactivité intratissulaire et la radioactivité du milieu d'incubation sont mesurées en scintillations liquides.

MATERIEL ET PRODUITS UTILISES

- deux éprouvettes graduées à 250 ml,
- un incubateur à thermostat,
- deux pipettes d'Eppendorf, respectivement de 50 et 100 microlitres,
- une balance au centième de milligramme,
- des erlenmeyers,
- des flacons de comptage,
- un compteur à scintillation liquide .

- Tampon Krebs-Ringer pH 7,4 à préparer extemporanément de la façon suivante : dissoudre 0,273 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'eau distillée. Y ajouter les solutions suivantes :

. Na Cl = 11,25 g. par 250 ml = 29 ml
. K Cl = 5,75 g par 100 ml = 0,8 ml
. $CaCl_2$ = 6,10 g par 100 ml = 0,6 ml
. KH_2PO_4 = 10,55 g par 100 ml = 0, 2 ml,
. $MgSO_4$, 7 H_2O = 19 g par 100 ml = 0,2 ml.

Compléter enfin à 130 ml avec de l'eau distillée. Au moment de la manipulation, on fait barboter dans ce mélange un gaz sous pression composé de 95 p. cent d'O_2, et de 5 p. Cent de CO_2. On vérifie le pH au bout d'un quart d'heure, au pHmètre ou à l'aide de papiers réactifs lyphan.

Solutions standards de substrats à étudier :

1 - Glucose : préparé à partir d'une solution mère à la concentration de 14,41 mg de glucose non radioactif pour 20 ml d'eau distillée. 50 microlitres de cette solution, ajoutés à 1,95 ml de tampon Krebs-Ringer, font une solution de glucose 0,1 mM. On préparera en fait la solution glucosée de la façon suivante :

. 1,90 ml de tampon Krebs-Ringer
. 50 microlitres de solution mère de glucose non radioactif (Sigma)
. 50 microlitres d'une solution de glucose marqué au 14 C, d'activité 0,15 microcuries pour 50 microlitres (soit 50 microlitres pour 16,6 ml

d'eau distillée). Le glucose marqué au 14 C est fourni par le commissariat à l'énergie atomique (Saclay) par quantités de 50 microcuries.

2 - Maltose : préparé de la même façon à partir d'une solution mère à la concentration de 9,68 mg de maltose pour 20 ml d'eau. Cette solution mère est choisie de telle façon que la concentration du milieu d'incubation soit de 0,05 mM par litre. Le maltose radioactif est fourni par Amersham-Angleterre en quantités de 50 microcuries. Il est également dissous à 0,15 microcuries pour 50 microlitres. Le maltose froid est fourni par Sigma.

3 - Alanine : préparé comme le glucose, de telle façon que la concentration finale du milieu soit de 0,8 mM par litre. La solution mère a une concentration de 28,6 mg pour 100 ml; l'alanine non radioactive est fournie par Merck. La solution d'alanine marquée (commissariat à l'énergie atomique, Saclay) est préparée à 0,15 microcuries pour 50 microlitres, soit 50 microcuries pour 15,7 ml.

Les milieux d'incubation et le Krebs-Ringer sont préparés au moment de l'emploi :

- mélange scintillant P.P.O. 7 g + POPOP technique 0,1 g (Amersham) + toluène (un litre), pour comptage en scintillation liquide .

- N.C.S. (Nuclear Chicago).

La pureté des produits a été au préalable vérifiée par chromatographie sur papier.

MESURE

Immédiatement après prélèvement, le fragment de la muqueuse intestinale est placé dans une solution de Krebs-Ringer pH 7,4 fraichement oxygénée. Après dix minutes, le tissu est placé dans un erlenmeyer contenant 2 ml de Krebs-Ringer pH 7,4 à la température de 37°, oxygéné en permanence par un mélange O_2 95 pour cent et CO_2 5 pour cent (figure 10).

Le milieu d'incubation contient soit du glucose, soit du maltose, soit de l'alanine. Après 45 minutes d'incubation pour l'alanine et 60 pour le glucose et le maltose, le tissu est rapidement rincé dans du chlorure de sodium pour retirer la radioactivité de surface (9 g pour mille), doucement séché sur papier buvard, et pesé sur une balance à torsion (précision 0,01 mg). Il est ensuite placé dans les flacons de comptage contenant un ml de N.C.S.

Le tissu est ainsi laissé pendant une nuit à la température du laboratoire et, le jour suivant, 9 ml de mélange scintillant sont ajoutés. La radioactivité est ensuite mesurée dans un compteur à scintillation liquide. La correction du quenching a été faite par la méthode des doubles canaux.

Parallèlement dans 0,1 ml du milieu d'incubation, prélevé en fin d'incubation, il est possible de déterminer la radioactivité de la même façon. En effet, l'activité du milieu d'incubation ne varie pas au cours de l'expérience, car il est infiniment grand (2 ml) par rapport au volume tissulaire, de l'ordre de 0,001 ml.

CALCUL

Le nombre de désintégrations par minute et par ml (d.p.m./ml) du liquide intracellulaire est :

$$\text{d.p.m./ml} = \frac{\text{d.p.m. (tissu total)} - \text{d.p.m./ml (milieux espace extracellulaire/ml)}}{\text{ml } H_2O \text{ tissulaire} - \text{ml d'espace extra cellulaire}}$$

L'espace extra cellulaire a été déterminé sur quelques échantillons humains par la mesure de l'espace inuline :

$$\text{espace extra cellulaire (p. cent de tissu frais)} = \frac{\text{d.p.m. 3H inuline du tissu total} \times 100}{\text{d.p.m. 3 H/ml de milieu d'incubation} \times \text{poids du tissu frais}}$$

Il est de 20 p. cent du poids du fragment.

Le poids de l'eau totale a été mesuré après dessication; il est de 80 p. cent du poids du tissu frais.

Un rapport distributif supérieur à I est l'expression d'une absorption par un mécanisme différent d'une simple diffusion, et indique la participation d'un transport actif.

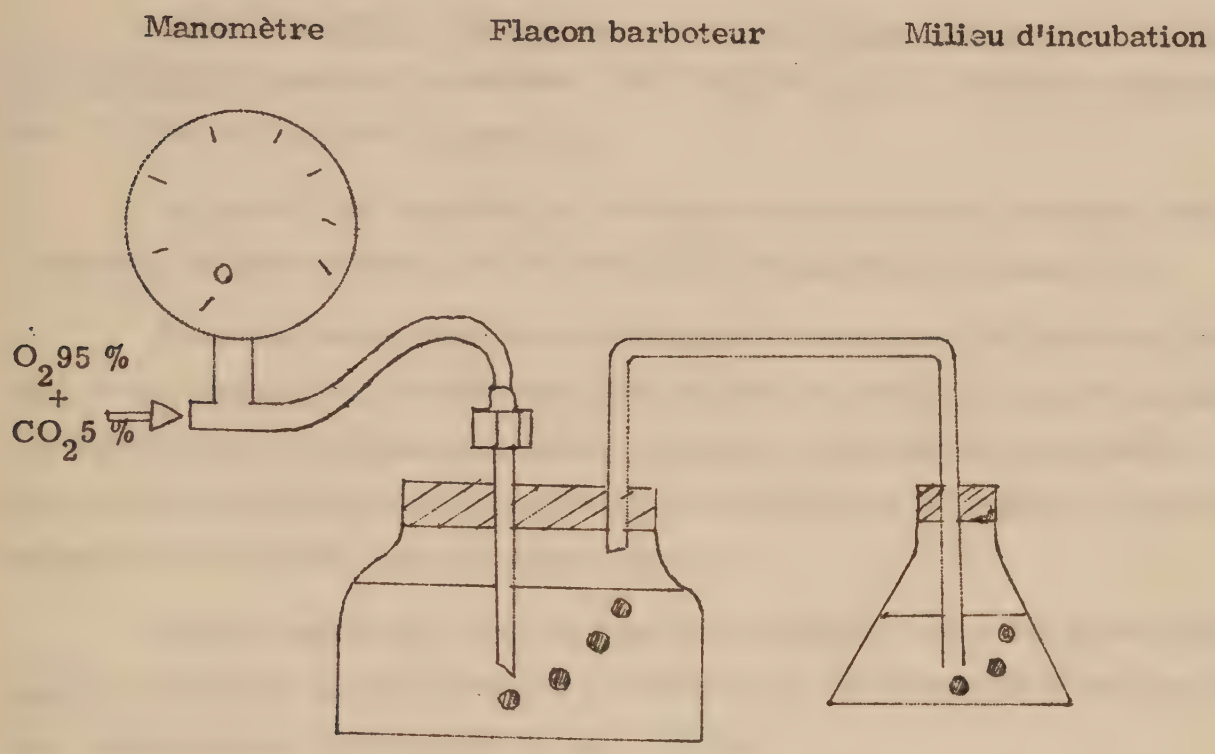


Figure 10 : dispositif d'incubation pour la détermination de l'absorption du glucose.

oOo

RESULTATS

Il n'existe pas de corrélation entre le poids de l'enfant et la hauteur de la villosité : nombre de couples : 39; $r = 0,22$; $p > 0,1$, droite de régression: $A = -1,533$; $B = 0,0009$ (figure 11).

Le poids a été exprimé en déviations standard de la moyenne pour l'âge et la hauteur villositaire varie de 0 à 620 microns (Tableau VI).

Tous les enfants ayant un coefficient d'absorption des graisses normal et une hauteur villositaire non nulle ont été éliminés de cette étude; seules ont été retenues les malabsorptions d'étiologie indéterminée; ceci indique qu'il n'existe pas de parallélisme entre le retentissement pondéral d'une malabsorption et la hauteur des villosités jéjunales.

Il est à noter que, dans la zone intermédiaire entre 200 et 400 microns quatre enfants ont un poids proche de la normale. Deux enfants ayant une atrophie totale ont un retard pondéral de - 4 D.S.

Le groupe des enfants étudié est donc homogène quant au poids.

Il existe une corrélation inverse entre le poids des selles et la hauteur villositaire : nombre de couples : 34; $r = 0,366$, $p < 0,05$, droite de régression : $A = 97,72$; $B = -0,082$ (figure 12).

Cette corrélation est renforcée lorsque le poids des selles est rapporté à la surface corporelle de l'enfant : nombre de couples : 34 ; $r = 0,534$; p 0,01; droite de régression : $A = 212$; $B = -0,165$

Ceci indique que, dans le groupe étudié, le poids des selles et la hauteur villositaire sont en relation avec un même facteur.

[illegible]

de la villosité : nombre de couples : 34; r = 0,[illegible]; p > 0,1, droite de régression : A = - 1,[illegible]; B = 0,[illegible] (figure 11).

Le poids a été exprimé en déviations standard de la moyenne pour l'âge et la hauteur villositaire varie de [illegible] à [illegible] microns (Tableau VI).

[illegible]

ont été retenues les malabsorptions d'étiologie indéterminée; ceci indique qu'il n'existe pas de parallélisme entre le retentissement pondéral d'une malabsorption et la hauteur des villosités jejunales.

[illegible]

quatre enfants ont un poids proche de la normale. Deux enfants ayant une atrophie totale ont un retard pondéral de - 4 E.S.

Le groupe des enfants étudié est donc hétérogène quant au poids.

Il existe une corrélation inverse entre le poids des selles et la hauteur villositaire : nombre de couples : 34, r = 0,[illegible], p < 0,05, droite de régression : A = [illegible]; B = - 0,[illegible] (figure 12).

Cette corrélation est renforcée lorsque le poids des selles est rapporté à la surface corporelle de l'enfant : nombre de couples : 34 ; r = [illegible], p 0,01; droite de régression : A = [illegible]; B = - 0,[illegible]

Ceci indique que, dans le groupe étudié, le poids des selles et la hauteur villositaire sont en relation avec un même facteur.

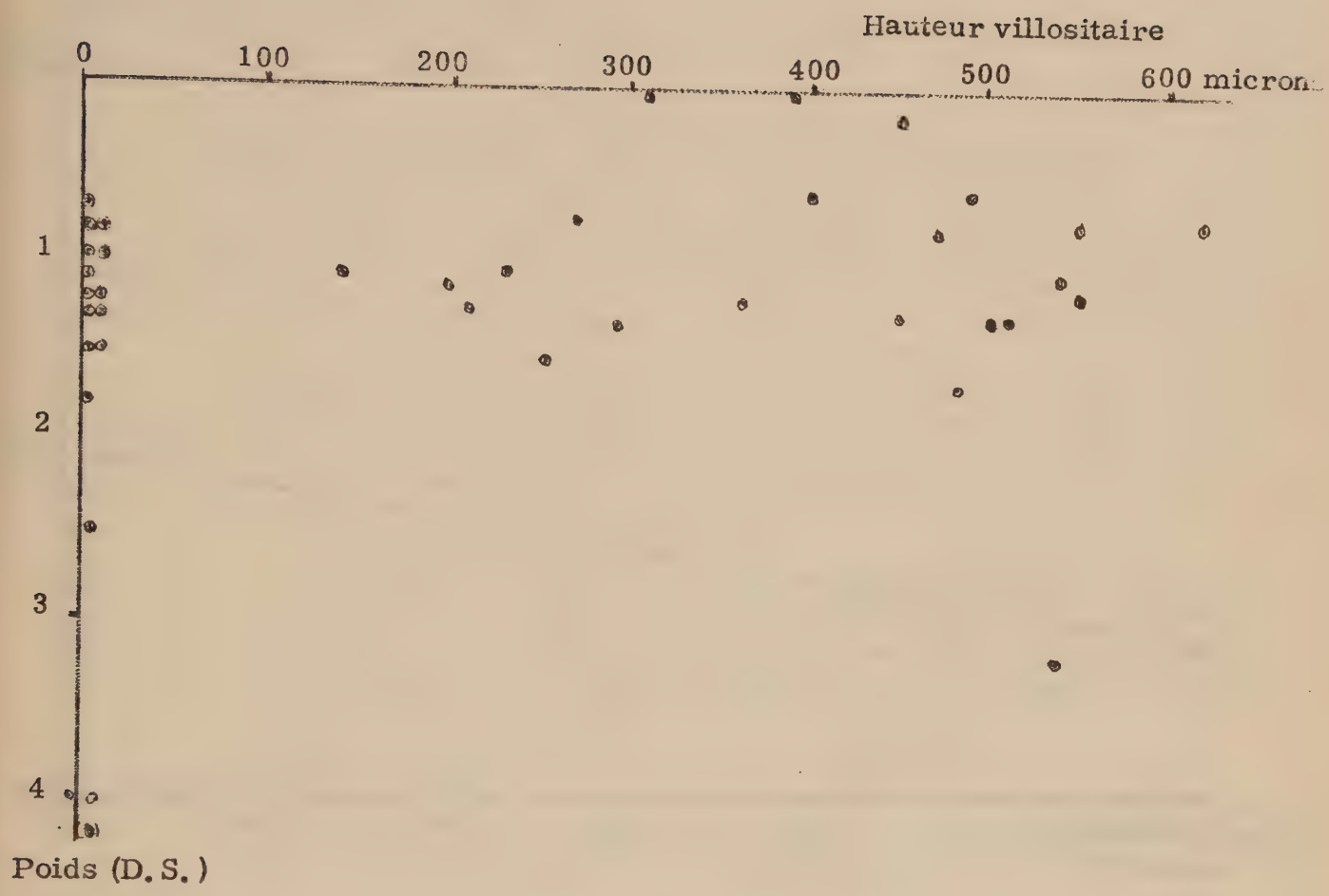


Figure 11 - Absence de corrélation entre le poids des enfants et la hauteur villositaire

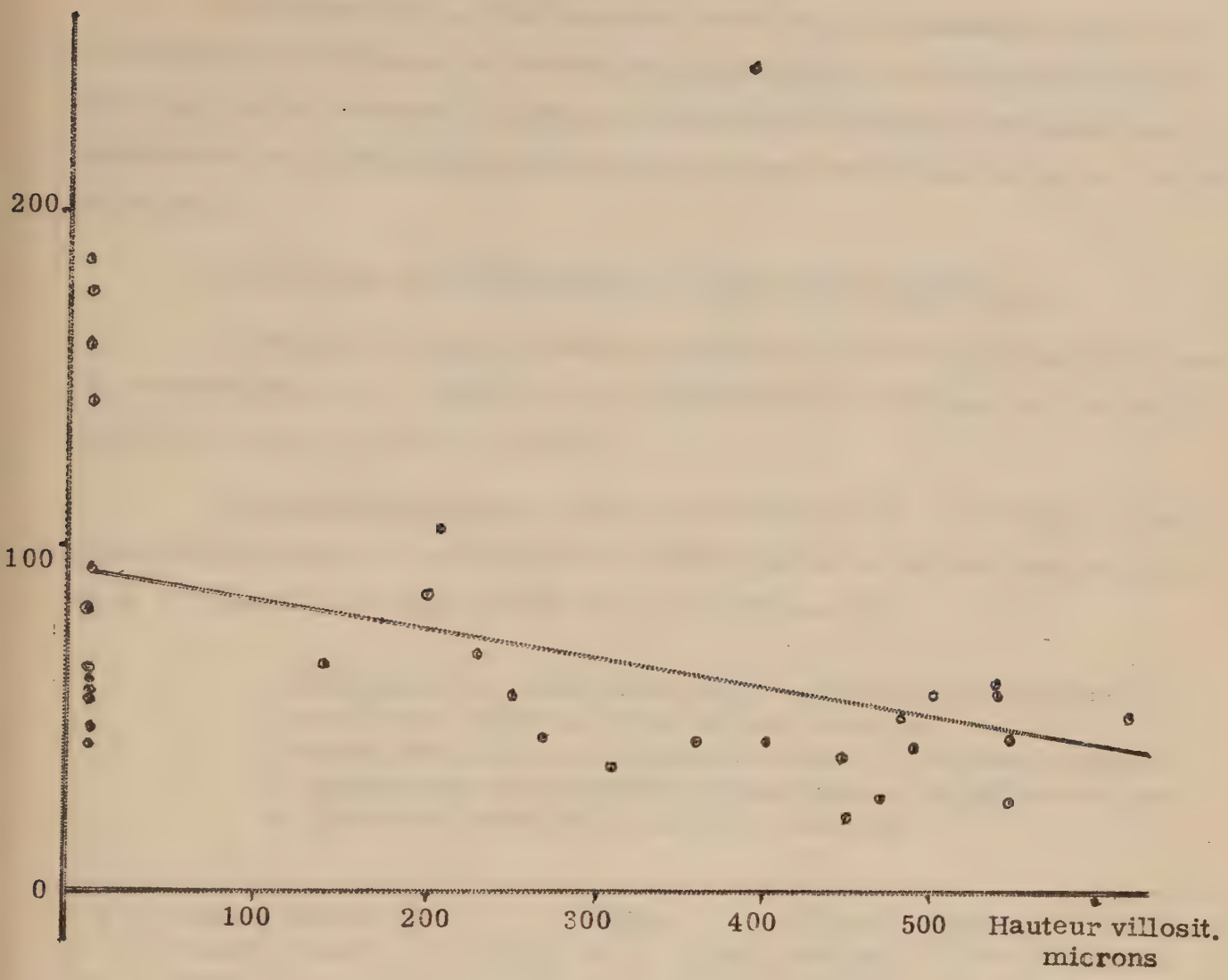


Figure 12 - Corrélation entre le poids des selles et la hauteur villositaire

A noter qu'il y a, dans la partie des hauteurs villositaires comprise entre 300 et 400 microns, un enfant dont la diarrhée est extrêmement importante par rapport au reste du groupe. Son histoire clinique ne présente rien de particulier, et il est possible qu'il s'agisse d'une erreur dans le recueil (selles et urines).

Il existe une corrélation entre la hauteur des villosités et :

- l'activité maltase : nombre de couples : 19; r = 0,859; p< 0,001; droite de régression : A = 7,635; B = 0,03. Intervalles de confiance de A et de B 5,62 < A < 9,65; 0,256 < B < 0,343.

- l'activité saccharase : nombre de couples : 19; r = 0,809; p 0,001 droite de régression : A = 2,449; B = 0,0098. Intervalles de confiance de A et de B : 1,646 < A < 3,252; 0,008 < B < 0,012 (figure 13).

TABLEAU VI - Corrélation entre la hauteur des villosités et :
. le poids des selles en grammes par 24 heures,
. le poids des enfants en kilogrammes et en déviations standard,
. la stéatorrhée en coefficient d'absorption et en différence avec la limite inférieure de la normale pour l'âge.

N°	Age mois	Poids kilo	(D.S.)	Taille cm	(D.S.)	Poids selles g/24h	Stéator. % (en diff.)	H^t villos. mic.
1	13	8,300	(-0,85)	72	(-1,6)	67	80(-13)	0
2	13	7,900	(-1,1)	77	(+0,8)	28	91(-2)	470
3	17	8,550	(-1,3)	74	(-1,3)	107	64(-31)	210
4	3 a.	13	(-1)	85	(-3,3)	178	69(-26)	0
5	6	5,400	(-1,2)	62	(-1,4)	87	79(-9)	200
6	22	11,8	(M)	89	(+1,6)	245	91(-4)	390
7	9	7,100	(-0,7)	70	(+0,5)	83	77(-16)	0
8	7	5,400	(-1,3)	62	(-1,4)	28	77(-16)	550
9	7a.	20	(-1)	112	(-1,5)	185	-	0
10	10	6,100	(-1,3)	64	(-2,6)	45	81(-12)	360

Tableau VI (suite)

N°	Age mois	Poids kilo	(D.S.)	Taille cm	(D.S.)	Poids selles g/24h	Stéathor. % (en differ.)	H^t villos. mic.
11	15	7,900	(-1,2)	72	(-2,2)	62	82(-12)	540
12	5	5	(-1,5)	57	(-4)	-	-	0
13	8a.	22	(-1,4)	125	(M)	-	-	290
14	14	7	(-2,5)	66	(-3,5)	143	85(-9)	0
15	30	12	(-0,3)	95	(+2)	40	95(-1)	450
16	13	9,800	(M)	74	(M)	38	96(+1)	310
17	30	8,900	(-1,4)	85	(-1,3)	23	-	450
18	13	8,350	(-0,8)	72	(-0,6)	64	85(-II)	0
19	29	10,9	(-0,8)	87	(-0,9)	45	98(+3)	270
20	3 a.	10	(-3,3)	87	(-2,7)	60	97(+2)	540
21	24	9,200	(-1,2)	78	(-2,6)	60	-	0
22	5	5,300	(-1,2)	58	(-2,5)	41	66(-17)	0
23	8	6	(-1,3)	67	(-1,2)	62	81(-9)	0
24	7	6,4	(-1,1)	67	(-0,8)	67	79(-13)	140
25	14 a.	28	(-4)	132	(-4)	160	-	0
26	16	7,100	(-1,5)	69	(-3,4)	96	-	0
27	16	7,500	(-1,3)	78	(+0,3)	-	-	0
28	20	8,830	(-1,1)	80	(-0,8)	-	-	0
29	9	5,700	(-1,8)	65	(-2,3)	46	66(-27)	0
30	42	9,200	(-4,5)	80	(-4,5)	-	-	0
31	9	6,500	(-0,9)	63	(-3)	53	92,2(-1)	620
32	7	5,600	(-1,2)	63	(-1)	53	93(+1)	480
33	3	5	(-0,7)	55	(-2)	45	64(-18)	400
34	8	5,400	(-1,4)	66	(-0,8)	43	74(-16)	490
35	3a.	12	(-0,6)	92	(-0,5)	100	92(-3)	470
36	9	6,600	(-0,9)	67	(-1)	46,5	84(-9)	550
39	10 .	6,150	(-1,6)	66	(-3,3)	58	88(-5)	250
40	4 a.	13	(-1,4)	95	(-1,3)	60	96(+1)	500
41	6	5,300	(-1,1)	64	(-0,5)	70	68(-20)	230

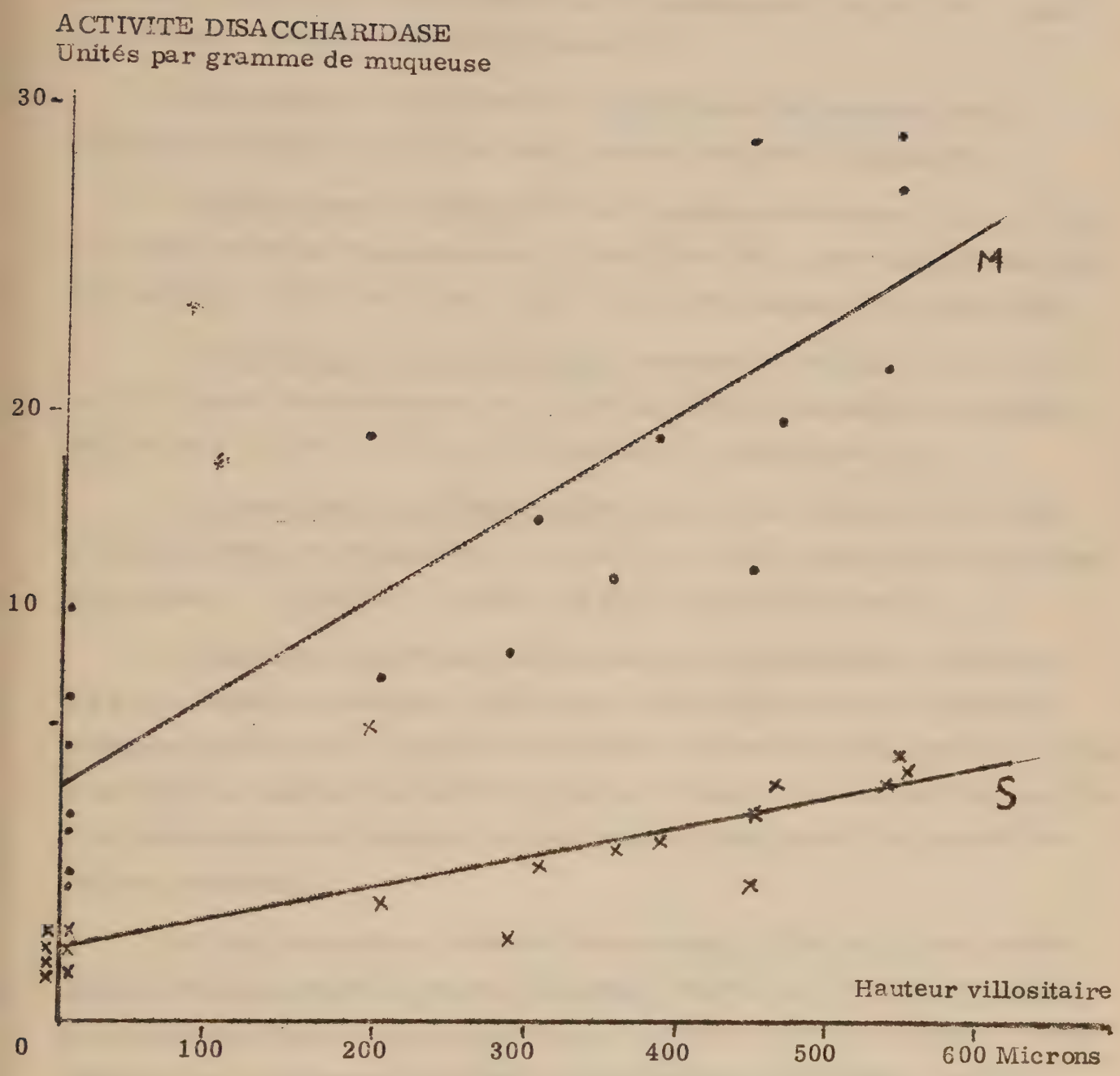


Figure 13 - Corrélation entre les activités maltase et saccharase et la hauteur des villosités.

- L'activité lactase : nombre de couples : 18; $r = 0,830$, $p < 0,001$ droite de régression : $A = 0,081$; $B = 0,006$; intervalle de confiance de A et de B : $A = 0,081$; $B = 0,006$. Intervalles de confiance de A et de B = $-0,332 < A < 0,494$; $0,0046 < B < 0,0065$ (figure 14).

Il faut noter que, dans tous les cas d'atrophie villositaire totale, à l'exception de deux, la lactase s'est révélée indosable (Tableau VII).

- L'absorption de l'alanine in vitro : nombre de couples : 14; $r = 0,831$; p 0,001; droite de régression : $A = 8,255$; $B = 0,021$. Intervalles de confiance de A et de B : $5,861 < A < 9,525$; $0,171 < B < 0,252$ (figure 15, tableau VIII).

- L'absorption du glucose in vitro : nombre de couples : 11 ; $r = 0,766$ $p < 0,01$; droite de régression : $A = 8,255$; $B = 0,022$. Intervalles de confiance de A et de B : $5,335 < A < 11,196$; $0,016 < B < 0,0284$ (figure 16).

- L'absorption du maltose in vitro : nombre de couples : 8; $r = 0,909$ $p < 0,001$; droite de régression : $A = 4,317$; $B = 0,030$. Intervalles de confiance de A et de B = $-2,884 < A < 11,520$; $0,016 < B < 0,044$ (figure 17).

Ces résultats suggèrent que le nombre des entérocytes, représenté ici par la hauteur villositaire, est un des facteurs dont dépend la valeur de l'absorption. De plus, ces corrélations très significatives indiquent que, lorsque le nombre des entérocytes est très diminué, l'absorption restante n'est pas liée à une augmentation du métabolisme de chaque cellule, mais à la quantité des cellules restantes.

De plus, les enfants porteurs d'une atrophie villositaire totale gardent une activité disaccharidase et une absorption du glucose et de l'alanine significativement différente de zéro, sauf pour la lactase. Ceci indique que, malgré l'atteinte de la muqueuse, il existe une quantité non négligeable de cellules restantes, capables d'absorption.

Remarquons cependant que l'incorporation du maltose au cours des atrophies totales n'est pas significativement différente de zéro.

[illegible] : nombre de couples : 11 ; r = [illegible], p < 0,001 ; droite de régression : A = 0,001 ; B = 0,006 ; intervalle de confiance de A et de B : A = 0,001 ; B = 0,006. Intervalles de confiance de A et de B = - 0,[illegible] ; A < 0,[illegible] ; 0,0006 < B < 0,0006 (figure [illegible]).

[illegible]

[illegible] de [illegible], la lactose [illegible] (Tableau VII).

- [illegible] in vitro : nombre de couples : 11 ; r = 0,[illegible] ; p < 0,001 ; droite de régression : A = 0,[illegible] ; B = 0,[illegible]. Intervalles de confiance [illegible]

[illegible]

ici par la hauteur villositaire, est un des facteurs dont dépend la valeur de l'absorption. De plus, ces corrélations très significatives indiquent que, lorsque le nombre des entérocytes [illegible] à une augmentation du métabolisme de chaque cellule, mais à la quantité des cellules restantes.

[illegible] activité disaccharidase et une absorption [illegible] et de [illegible] significativement différente de zéro, tant pour la lactose. Ceci indique que, [illegible] restantes, capables l'absorption.

[illegible] au cours des

Figure 14 - Corrélation activité lactase-hauteur villositaire

TABLEAU VII - Corrélation entre le taux des disaccharidases au niveau du ligament de Treitz et la hauteur des villosités.

N°	Maltase	Saccharase (unités en gram.)	Lactase	H^t villos. (microns)	Index mitot. %
1	9,2	3	Indosable	Atroph.totale	3,4
2	19,6	7,8	1,8	470	1,6
3	11,1	4	1	210	2,7
4	6,4	1,8	Indosable	Atroph.totale	3,2
5	19	9,7	1,5	200	2,4
6	19	6	2,3	390	0,8
7	4,7	2	0,4	Atroph.totale	3
8	28,9	8	3,6	550	1,4
9	4,8	1,6	Indosable	Atroph.totale	3
10	14,5	5,8	1,2	360	3,6
11	21,5	7,8	non dosé	540	1,2
12	6,5	1,9	Indosable	Atroph.totale	2,2
13	12	2,8	0,9	290	2,4
14	10,6	3	1	Atroph.totale	1,2
15	28,7	6,8	3,6	450	1
16	16,2	5,3	1,9	310	1,2
17	14,6	4,5	0,8	450	3
18	13,5	2,5	Indosable	Atroph.totale	2,2
36	27	8,9	4,9	550	1,2

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

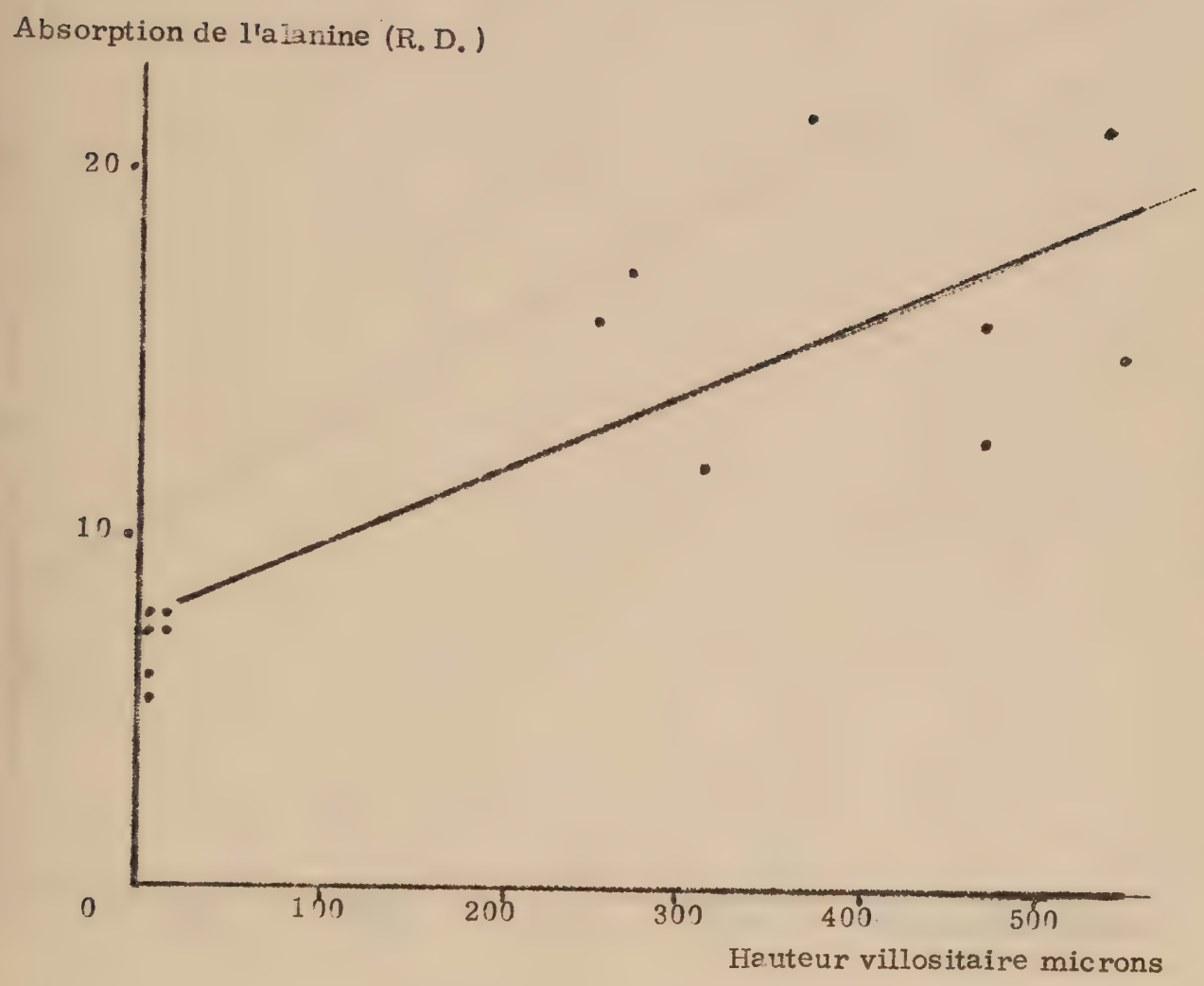


Figure 15 - Corrélation entre l'absorption de l'alanine et la hauteur des villosités

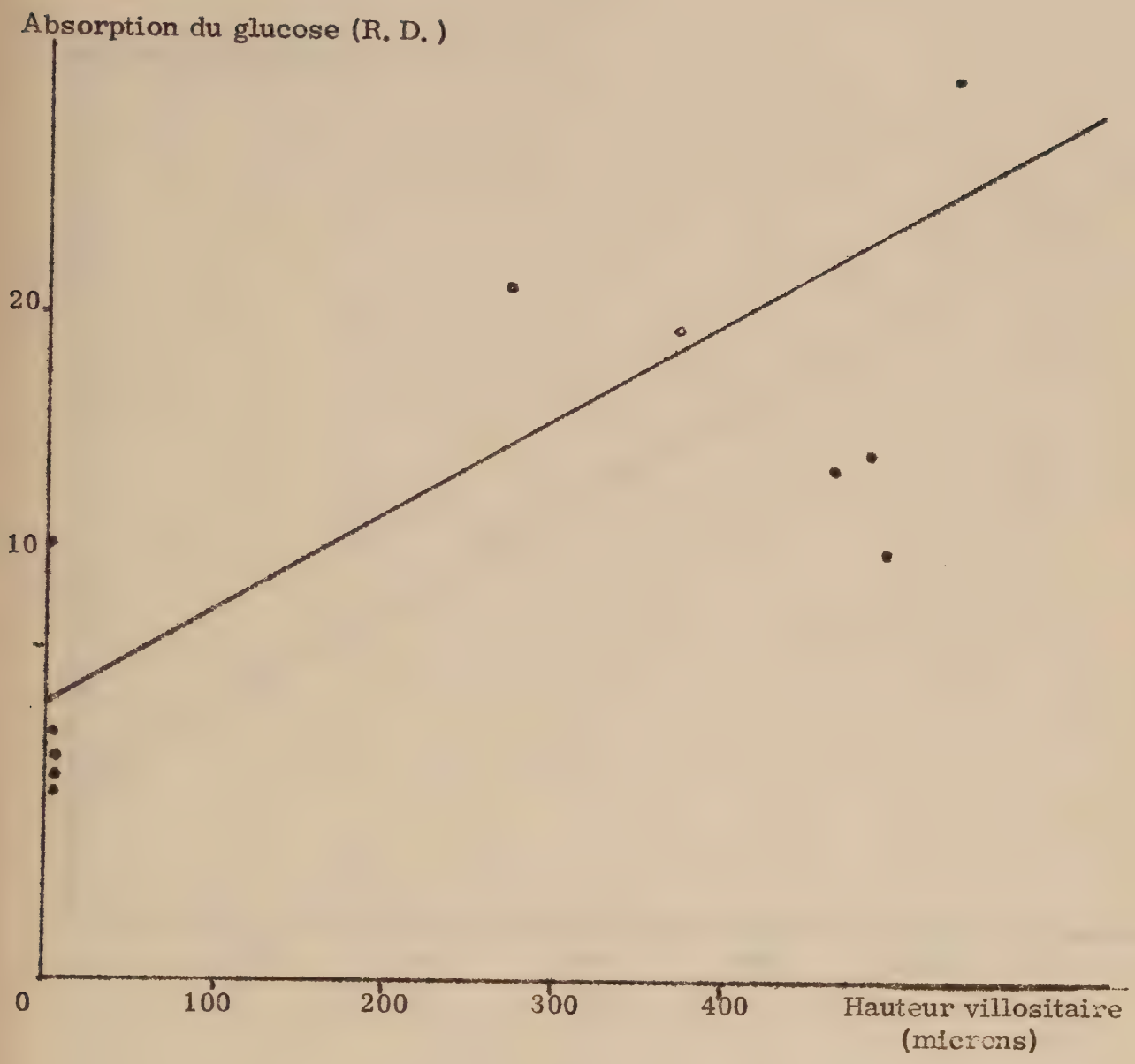


Figure 16 - Corrélation entre l'absorption du glucose et la hauteur des villosités

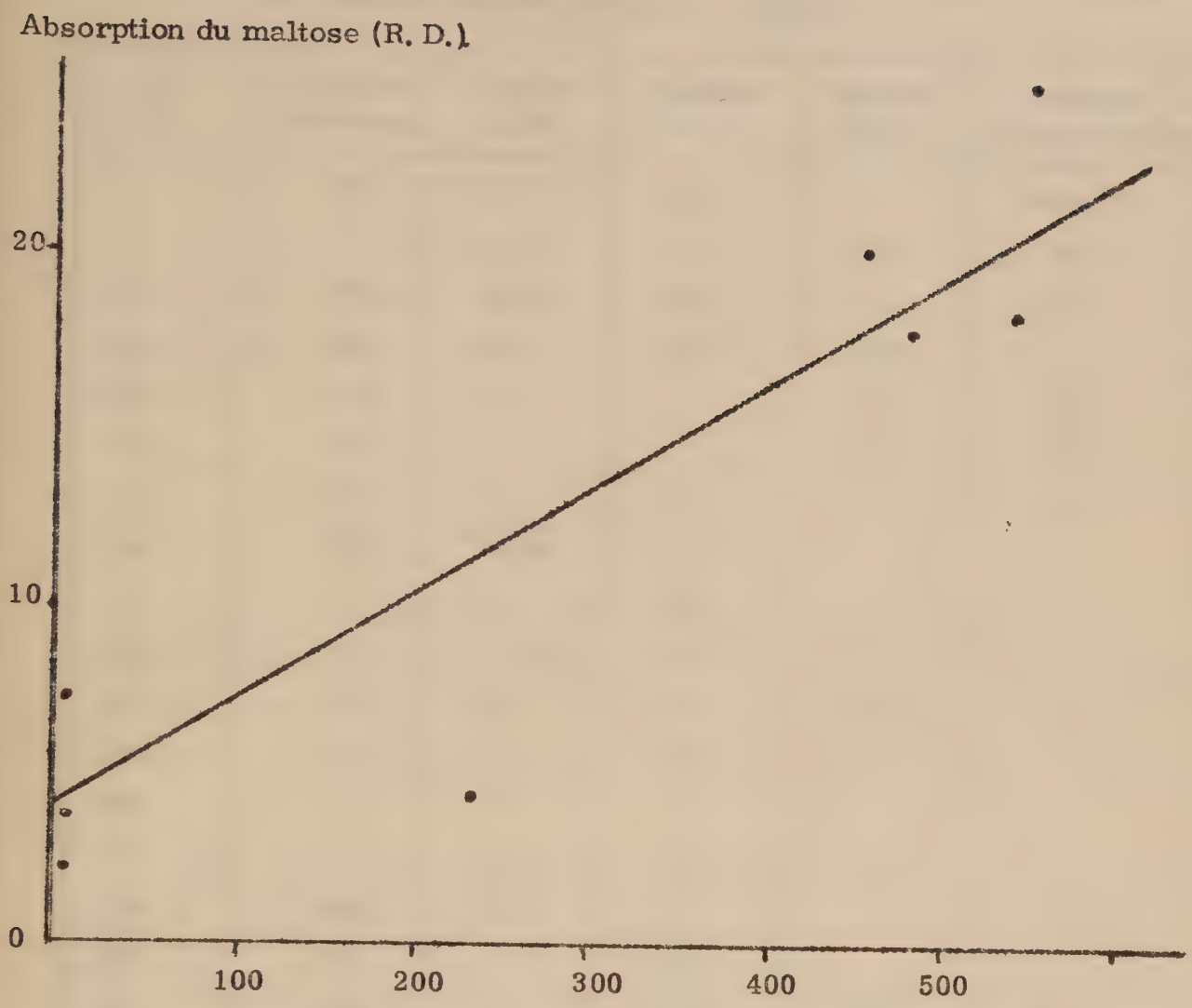


Figure 17 - Corrélation entre l'absorption du maltose et la hauteur villositaire.

TABLEAU VIII - Corrélation entre la hauteur des villosités et l'incorporation du glucose, du maltose, de l'alanine par la muqueuse intestinale.
Corrélation entre l'activité maltase de la muqueuse au ligament de Treitz et l'incorporation du maltose.

N°	H^t villos. (microns)	Glucose R.D.	Alanine R.D.	Maltose R.D.	Maltase U par gramme
2	470	15,3	12,9	-	19,6
9	0	5,6	-	2,9	4,8
10	370	19,5	22,1	-	14,5
11	540	27	21,8	18,5	21,5
12	0	-	-	7,5	6,5
15	450	-	-	20,2	28,7
16	310	-	12	-	16,2
19	270	20,8	17,6	-	-
21	0	6	6	-	-
22	0	7,3	7,9	-	-
27	0	13	7,5	6,1	-
28	0	-	5,7	-	-
29	0	-	7,7	-	-
30	0	6,4	7,1	-	-
34	490	15,9	-	-	-
35	470	-	16,1	-	-
36	550	-	15,3	25	27
37	-	-	-	8,4	10,2
38	-	-	-	19,9	17,1
39	250	-	16,3	-	-
40	500	12,8	-	18	-
41	230	-	-	4,7	-
42	-	-	-	23,4	16,2

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Il existe une corrélation entre la stéatorrhée et la hauteur villositaire : nombre de couples : 29; $r = 0,492$, $p < 0,02$, droite de régression $A = -16,087$ $B = 0,0207$ (figure 18).

La stéatorrhée a été corrigée en fonction de l'âge d'après les normes de Van de Kamer (47). Elle est exprimée par la différence entre la valeur inférieure de la normale pour l'âge et le coefficient d'absorption de l'enfant, affecté du signe - lorsque ce coefficient est inférieur à la normale.

Il est à noter que 5 enfants ayant une malabsorption dans leurs antécédents (maladie coeliaque reprise ou autre) ont un coefficient d'absorption dans les limites de la normale. De plus, 5 enfants ayant tous une hauteur villositaire supérieure à 350 microns ont une absorption des graisses proche de la normale.

Ceci indique que dans le groupe étudié, le poids des selles et la hauteur villositaire sont en relation avec un même facteur.

Il existe une corrélation entre l'activité maltase de la muqueuse et l'incorporation du maltose in vitro : $r = 0,867$, $p < 0,01$; nombre de couples : 8, droite de régression : $A = -0,189$; $B = 1;030$, intervalles de confiance de A et de B : $-14,005 < A < 13,627$; $0,438 < B < 1,624$ (figure 19, tableau VIII).

Cette corrélation signifie que l'activité maltase de la muqueuse et l'incorporation du maltose in vitro sont des phénomènes étroitement liés l'un à l'autre. Remarquons, en outre, que A n'est pas significativement différent de 0; ceci indique que lorsque l'activité maltase est nulle, l'incorporation du maltose est également nulle.

Il n'existe pas de corrélation entre l'index mitotique et la hauteur des villosités :nombre de couples : 34, $r = 0,14$, $p > 0,1$ (figure 20), tableau IX). Ceci indique que dans le groupe étudié, l'activité de la muqueuse et la synthèse des cellules possédant cette activité ne sont pas liées.

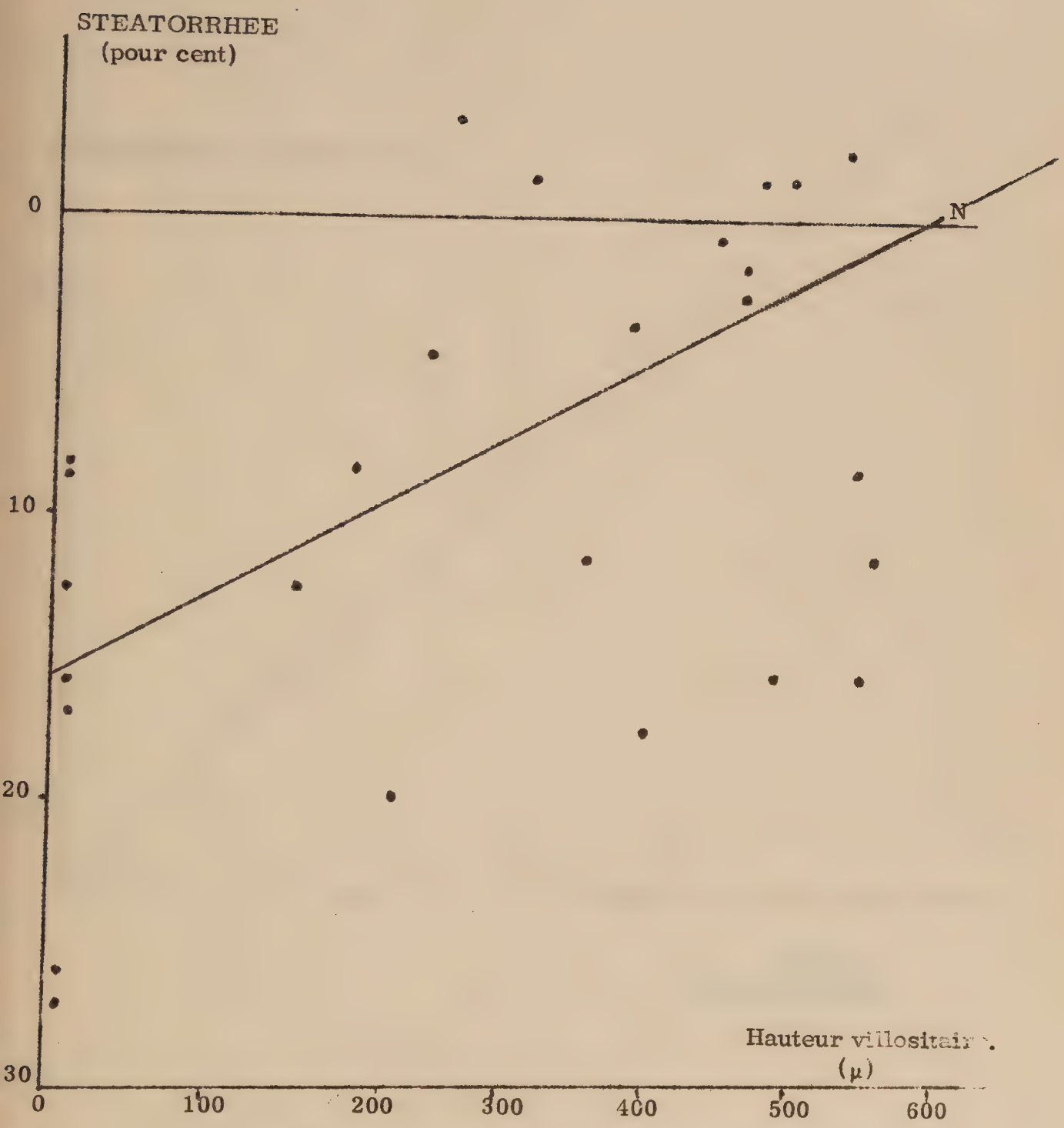


Figure 18 - Corrélation entre la stéatorrhée
et la hauteur villositaire

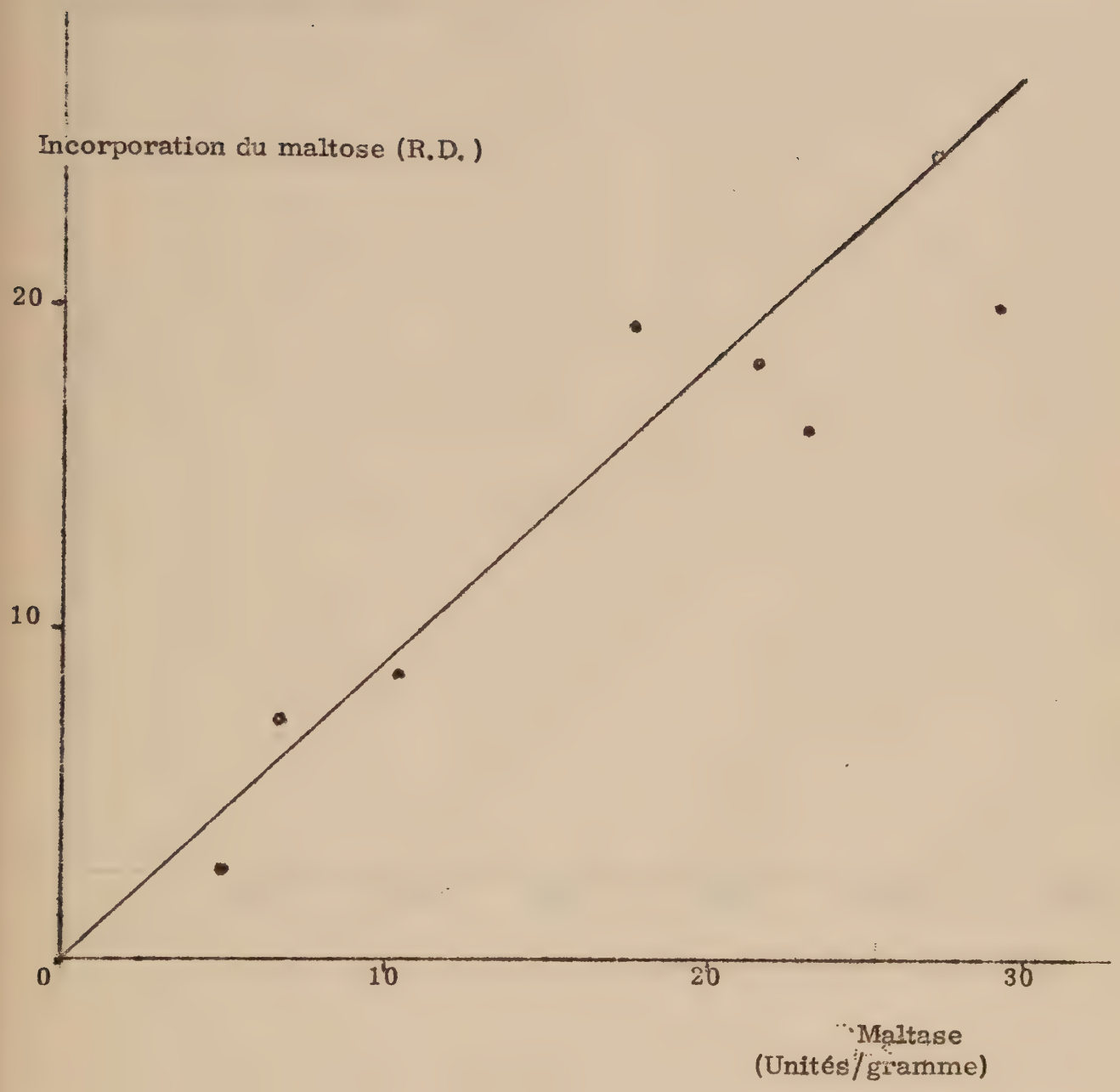


Figure 19 - Corrélation entre l'activité maltase de la muqueuse et l'incorporation du maltose.

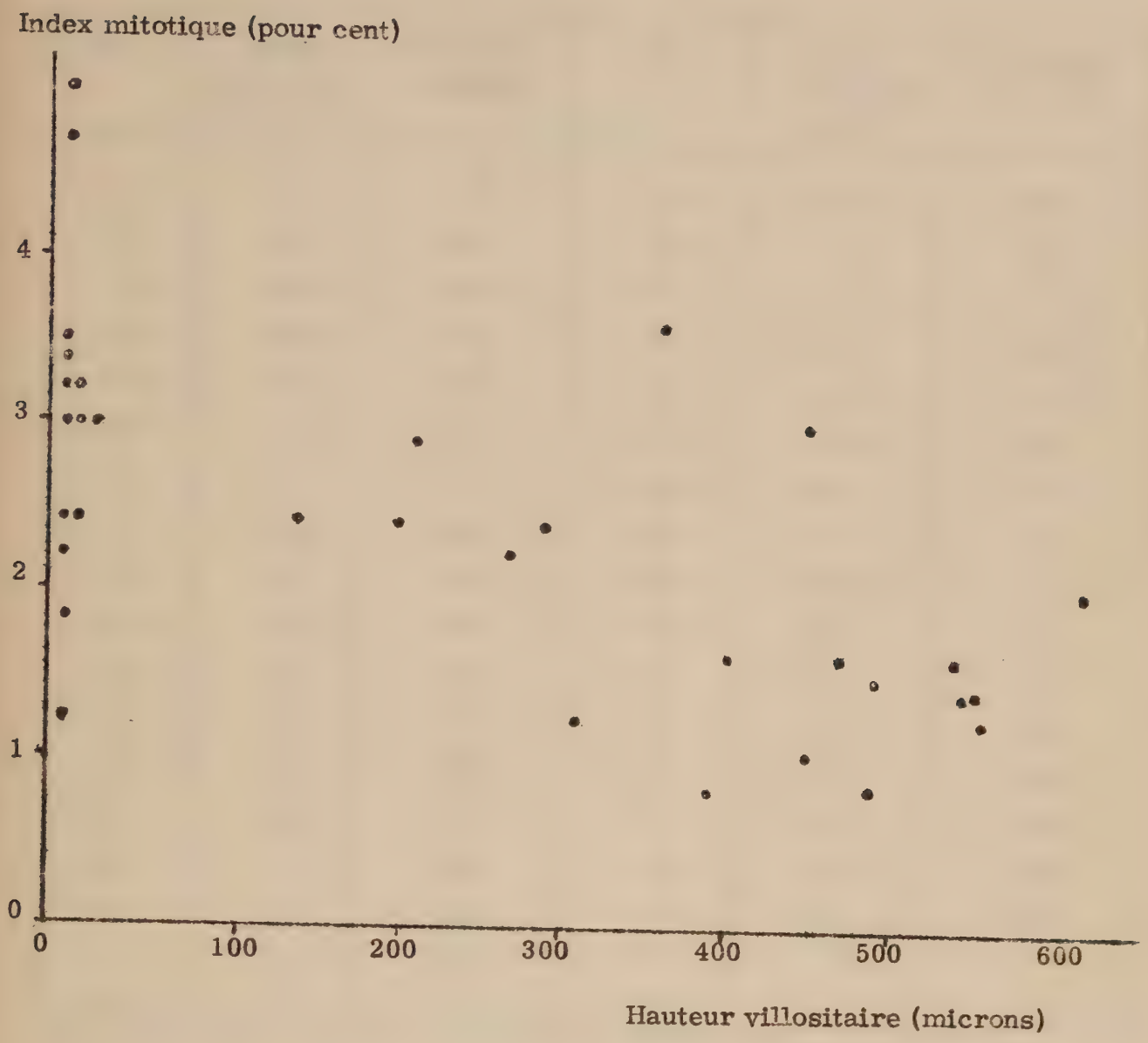


Figure 20 - Corrélation entre l'index mitotique
et la hauteur villositaire

TABLEAU IX - Corrélation entre la hauteur des villosités et l'index mitotique

N°	Index mitotique p. cent	H^t villosit. microns	N°	Index mitotique p. cent	H^t villosit. microns
1	3,4	0	19	2,2	270
2	1,6	470	20	1,6	540
3	2,7	210	21	3,2	0
4	3,2	0	22	2,4	0
5	2,4	200	23	4,7	0
6	0,8	390	24	2,4	140
7	3	0	25	2,4	0
8	1,4	550	26	3	0
9	3	0	27	1,2	0
10	3,6	360	28	3,5	0
11	1,2	540	31	2	620
12	2,2	0	32	1,5	490
13	2,4	290	33	1,6	400
14	1,8	0	34	0,8	490
15	1	450	36	1,2	550
16	1,2	310	41	1,6	230
17	3	450			
18	5	0			

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

DISCUSSION

Cette étude porte sur l'absorption de trois substances hydrosolubles choisies pour les raisons suivantes : le glucose parce qu'il est, par la voie d'Embden-Meyerhof la source d'énergie essentielle de la cellule, le maltose parce que c'est un disaccharide dont le métabolisme est plus facile à étudier en raison de sa composition et de l'activité importante par rapport aux autres disaccharidases de l'enzyme qui l'hydrolyse, l'alanine parce qu'un certain nombre d'études de référence portent sur elle. Les résultats peuvent être interprétés de la façon suivante :

I - Activité et hauteur villositaire :

L'absorption des substances hydrosolubles est étroitement dépendante de la hauteur villositaire, c'est à dire, en première approximation, du nombre d'entérocytes présent dans la muqueuse. Il a ainsi été démontré que l'hydrolyse des disaccharides et le transport actif des substances hydrosolubles sont touchés dans les atrophies villositaires. La diminution du nombre des cellules entraîne une diminution du métabolisme de l'ensemble. Cependant, il persiste une activité de la muqueuse dans les atrophies totales.

La corrélation étroite qui existe entre chacune des activités villositaires et la hauteur villositaire suggère qu'il n'y a pas d'augmentation notable du métabolisme de l'entérocyte dans la muqueuse atrophique, quelque soit l'importance de cette atrophie. En d'autres termes, l'absorption résiduelle ne se fait pas au prix d'une augmentation de l'absorption de chaque entérocyte, mais est le fait des cellules restantes.

Nous avons vu que, même dans les atrophies totales, les entérocytes restants sont capables d'hydrolyser et d'absorber en quantité importante : il persiste une activité significativement différente de zéro pour chaque phénomène étudié, sauf pour la lactase et l'absorption du maltose. Bien plus, cette étude permet d'affirmer que le rapport distributif du glucose et de l'alanine dans les incubations in vitro sont significativement différents de un, ce qui implique l'existence d'un transport actif résiduel (26, 66). Ce phénomène conduit à penser que la muqueuse atrophique contient encore des cellules capables d'absorber. Ce ne sont pas les cellules résiduelles de la surface, dont la bordure en brosse est sévèrement touchée par la maladie (36). Ce ne sont pas non plus les cellules des cryptes, que les études autoradiographiques ont montré incapables d'absorption. Il persisterait donc, dans la muqueuse atrophique, une zone non touchée par la maladie, que l'on peut appeler "zone intermédiaire" Cette zone se situerait normalement entre la villosité et la crypte.

La lactase, par contre n'est pas significativement caractérisée par une activité différente de zéro, dans les atrophies villositaires complètes. Pourtant, dans deux des cas de cette étude, elle n'a pas été trouvée nulle. On sait que, dans certains cas de maladie coeliaque et de kwashiorkor, elle est plus rapidement touchée que les autres disaccharidases (25, 66). Pourtant, elle ne disparaît pas totalement (67).

Cet ensemble de faits peut avoirplusieurs significations :

- ou bien, tout au long de la villosité, il n'existe pas une répartition égale de l'activité lactase : la base de la villosité s'en trouverait dépourvue. Contre cette hypothèse, les études menées chez l'animal par Dahlqvist, (21) qui démontre que l'activité de chaque disaccharidase est répartie de la même façon le long des villosités. Mais cet argument n'est pas formel, l'étude n'ayant pas été faite chez l'homme.

- ou bien l'apparente absence de lactase dans les atrophies complètes étudiées est en fait liée à une mauvaise sensibilité de notre méthode dans les zones d'activité proches de zéro. Car même en l'absence de bordure en brosse,

il devrait persister une activité lactase extremement faible, liée à l'existence dans le lysosome d'une lactase acide, et dans la cellule d'une lactase intracytoplasmique (59). L'absence dans notre étude, de cette activité pourrait plaider en faveur de l'imprécision de la méthode pour les très petites activités.

En conclusion, il semble impossible de conclure sur ce point, et, malgré les résultats, on ne peut rejeter l'existence d'une activité différente de zéro dans les atrophies villositaires complètes.

L'absorption du maltose n'est pas significativement différente de zéro, lorsque la hauteur villositaire est nulle. Il faut cependant remarquer que, dans tous les cas d'atrophie villositaire où l'absorption du maltose est étudiée, le rapport distributif est supérieur à un, ce qui implique la participation d'un phénomène de transport actif.

Or, la corrélation entre l'absorption du maltose, et l'activité maltase permet d'extrapoler aux cas imaginaires où il n'y aurait pas d'activité maltase : le rapport distributif du maltose après incubation in vitro n'est pas significativement différent de zéro (et est inférieur à un) lorsque l'activité maltase est nulle : ceci montre que, sans maltase, l'absorption du maltose est impossible, Après hydrolyse, par contre, il peut être pris par le transporteur du glucose et du galactose sous forme de glucose; or, l'hydrolyse du maltose dans les atrophies totales n'est pas nulle, et il persiste un transport actif du glucose. La combinaison de ces deux phénomènes n'est probablement pas nulle, et le résultat concernant l'absorption du maltose doit être attribué au petit nombre de cas dans lesquels elle a été étudiée.

Les hauteurs villositaires varient entre 0 et 620 microns. Ce travail montre que chaque activité étudiée varie en fonction croissante de la hauteur villositaire. Cela indique qu'il existe des zones de transition entre les types histologiques de muqueuse jéjunale précédemment décrits (58). Pour conclure, il peut être dit que, sur le plan histologique, cette classification est commode, mais elle n'apporte rien du point de vue physiopathologique, puisque, dans le lot étudié, l'entérocyte se comporte de la même façon quelque soit la hauteur villositaire.

2 - Absorption de l'eau et des électrolytes, et hauteur villositaire :

La corrélation inverse entre le poids des selles et la hauteur villositaire indique que la hauteur villositaire et l'absorption de l'eau sont en relation avec un même facteur.

Ce facteur peut être par exemple une diminution d'absorption des substances hydrosolubles, notamment des sucres dont on connaît la part importante dans l'alimentation. Dans ce cas, la diarrhée devrait être interprétée comme une diarrhée osmotique; c'est probablement le cas dans les déficits congénitaux en saccharase-isomaltase et en lactase (41) où les tubages duodénaux faits avant et après prise du sucre en cause montrent d'importants mouvements d'eau et d'électrolytes vers la lumière intestinale contenant le milieu.

L'apparition de ce phénomène est très rapide, et dure jusqu'à ce que le liquide intraluminal soit isoosmotique.

Mais ce mécanisme, s'il existe dans le groupe étudié, n'est probablement pas univoque : des hypothèses et des travaux récents (12, 63) semblent attribuer une fonction d'absorption de l'eau à la villosité, et une fonction de sécrétion à la crypte. Celle-ci secréterait une quantité importante d'eau, de chlorures, et de bicarbonates.

L'épithélium du grêle serait donc un épithélium à fonction d'absorption comme le montrent les études autoradiographiques (39), tandis que la sécrétion serait assurée par la crypte, l'eau ainsi secrétée serait alors réabsorbée en grande partie par la villosité, et la muqueuse intestinale se trouverait pourvue d'un "glomérule", la crypte et d'un " " , la villosité.

L'équilibre de l'eau et des électrolytes dans l'intestin grêle résulterait donc d'une "balance" entre l'absorption et l'excrétion : dans la diarrhée, plusieurs mécanismes pourraient être en cause : voyons, à titre d'exemple, ce qui se passe dans les maladies aiguës (choléra, salmonelloses expérimentales).

Le choléra est une maladie dont l'agent responsable, le vibrion cholérique, secrète une toxine. Il a été démontré que cette toxine stimule la sécrétion d'eau par les cryptes. Lorsqu'on pratique une étude enzymatique de la muqueuse d'abord chez le lapin auquel a été inoculé le vibrion (63), puis chez l'homme (12), on découvre une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire. Le taux d'AMP cyclique est augmenté dans la cellule, or, celui-ci serait un médiateur de la secrétion.

Des diarrhées non cholériques, dues à l'absorption de théophylline, ou à l'action de prostaglandines, ont pu être reproduites (63). Elles sont elles aussi liées à l'action de ces substances sur les enzymes dont dépend le métabolisme de l'AMP cyclique (adénylcyclase, phosphodiestérase) et il résulte de leur action une accumulation d'AMP cyclique et une augmentation de la sécrétinn.

Dans les salmonelloses expérimentales du rat, Powell et collaborateurs (53, 54, 55) ont étudié la balance de l'eau et des électrolytes au niveau de 3 segments du tube digestif : jéjunum, iléon, caecum-colon. Ils découvrirent ainsi que :

- la diarrhée a une origine essentiellement iléale,

- les rats peuvent être divisés en trois groupes : les uns, sacrifiés deux jours après l'inoculation, n'ont que des perturbations minimes. Un deuxième groupe d'animaux sacrifiés au bout de six jours n'a que des perturbations histologiques peu importantes par rapport au groupe de contrôle, une dépression de l'absorption de certains électrolytes. Le troisième groupe fait d'animaux sacrifiés au bout de six jours, souffre de perturbations graves : lésions histologiques prononcées, sécrétion importante d'eau, d'électrolytes (potassium, sodium, bicarbonates, chlorures).

- les mécanismes d'absorption sont perturbés dans la salmonellose du rat. L'absorption du sodium après stimulation par une perfusion intraluminale de glucose est significativement diminuée par rapport aux témoins.

Dans le cas de la diarrhée des malabsorptions, deux modèles déjà connus pourraient donc en expliquer la pathogénie : un modèle "cholérique", ou les troubles sont dus pour une grande part à l'exagération de la sécrétion, un modèle "thyphoïdique", dans lequel il se surajouterait d'importants troubles de l'absorption. Il existe très certainement chez les enfants étudiés un trouble de l'absorption de l'eau quand la hauteur villositaire, donc le nombre de cellules absorbantes, est diminué. Par contre, on ignore à peu près tout du rôle des cryptes dans la diarrhée.

Si donc l'existence d'un facteur villositaire semble certain dans l'étiologie de la diarrhée des maladies coeliaques, la possibilité d'une hypersécrétion de la muqueuse demeure une hypothèse à vérifier.

3 - Stéatorrhée et hauteur villositaire :

La corrélation entre la stéatorrhée et la hauteur villositaire semble indiquer qu'il existe un facteur villositaire dans l'absorption des lipides. En effet, ce serait essentiellement sous formes d'acides gras libres que les lipides pénétreraient dans la muqueuse, par un mécanisme qui ne nécessite pas d'énergie (47). Il semble donc logique de penser que l'absorption des lipides dépend de la surface d'absorption, donc en première approximation de la hauteur villositaire. Cependant, cette corrélation semble plus difficile à interpréter en raison des nombreux facteurs qui entrent dans l'absorption des lipides : facteur pancréatique externe (lipase), facteur biliaire (sels biliaires) facteur épithélial (recombinaison des acides gras et du glycérol en triglycérides par un mécanisme énergétique), facteur lymphatique (chylomicrons).

oOo

CONCLUSIONS

Les atrophies villositaires sont marquées par une diminution importante de l'absorption de l'eau et des substances hydrosolubles. Toutefois, dans les atrophies villositaires complètes, il persiste une absorption résiduelle, alors qu'au contraire, on pourrait attendre une disparition complète de celle-ci. Deux hypothèses pourraient rendre compte de ce phénomène : soit la persistance d'une petite quantité de cellules dotées d'un métabolisme important, soit l'existence d'une zone d'entérocytes non touchée par la malabsorption et se comportant de la même façon quelque soit la hauteur des villosités.

Le but de ce travail est d'explorer la fonction d'absorption des entérocytes au cours des malabsorptions, et de savoir si la diarrhée dépend ou non de l'atrophie villositaire.

42 enfants porteurs d'une malabsorption actuelle ou passée avec ou sans signes histologiques ont été explorés au moyen d'une étude comprenant : la hauteur des villosités en microscopie optique; l'activité des disaccharidases par la méthode de Dahlqvist; l'absorption in vitro du glucose, du maltose, de l'alanine.

Les résultats sont les suivants : il existe une corrélation entre la hauteur des villosités et l'activité maltase (nombre de couples = 19, $r = 0,859$, $p < 0,001$, invertase (nombre de couples = 19, $r = 0,809$, $p < 0,001$,) lactase (nombre de couples = 18, $r = 0,830$, $p < 0,01$), l'absorption du glucose (nombre= couples = 11; $r = 0,763$; $p < 0,01$); du maltose (nombre de couples = 8; $r = 0,909$ $p < 0,001$), de l'alanine (nombre de couples = 14, $r = 0,831$; $p < 0,001$); lorsque la hauteur villositaire est nulle, il persiste une activité statistique différente de zéro, sauf pour la lactase et l'absorption du maltose.

De plus, les selles ont été pesées; leur poids augmente significativement au cours des atrophies villositaires (nombre de couples = 34, $r = 0,366$, $p < 0,05$).

Ces résultats suggèrent qu'au cours des atrophies villositaires :

1 - L'activité de la muqueuse atrophique n'est jamais nulle, sauf pour la lactase; l'activité résiduelle semble liée à une zone intermédiaire non touchée dans les atrophies villositaires complètes. Les cellules restantes se comportent de la même façon que les antérocytes des muqueuses histologiquement normales, et n'ont pas un métabolisme accru.

2 - La diminution de l'absorption des substances hydrosolubles dépend plus d'une diminution du nombre des entérocytes (variant comme la hauteur villositaire) que d'une modification de leur métabolisme.

3 - La diarrhée dépend de l'atrophie villositaire.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur H. LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSON C.M.

Intestinal malabsorption in childhood
Arch. Dis. Child. 966, 41, 571-596

2 - ANRAKU Y.

Transport of sugar and aminoacids in bacteria. I : purification and specificity of the galactose and leucine-binding proteins.
J. biol. Chem. 1968, 234, 3116-3122

3 - AURICCHIO S., RUBINO A. and MURSET G.

Intestinal glucosidase activities in the human embryo, foetus and newborn
Pediatrics 1965, 35, 944-954

4 - AURICCHIO S., RUBINO A., PRADER A., REY J., JOS J., FREZAL J. and DAVIDSON M.

Intestinal glucosidase activities in congenital malabsorptions of disaccharides. J. Pediat. 1965, 66, 555-564

5 - BEAN W.B., FRANKIN M., EMBICK J.F., and DAUM K.

Absorption studies using portal anastomotic veins.
J. Clin. Invest. 1951, 30, 263-273

6 - BEAUVAIS P., VAUDOUR G., DESJEUX J.F., LE BALLE J.C., GIROT J.Y. et BRISSAUD H.E.

La malabsorption congénitale du glucose-galactose : un nouveau cas, avec étude in vitro de l'absorption intestinale et étude du TmG.
Arch. Franc. Ped. 1971 : 18, 573-592

7 - BEN ABDEJLIL A. et DESNUELLE P.

Sur l'adaptation des enzymes exocrines du pancréas à la composition du régime.
Biochim. Biophys. Acta 1964, 81, 136-149

8 - BENNETT H.S.

Morphological aspects of extracellular polysaccharides.
Histochem. Cytochem. 1963, 11, 14-23

9 - BERNFELD P., DUCKERT F.,&FISCHER E.M.

Propriétés de l'alpha-amylase du pancréas humain comparaison avec les autres amylases cristallisées sur les enzymes amylolytiques
Helv. chim. Acta. 1950, 33, 1064-1070

10 - BORGSTROM B., DAHLQVIST A., LUNDH G., and SJOVALL J.

Studies of intestinal digestion and absorption in the human
J. clin. Invest. 1957, 36, 1521-1536

11 - BONFILS S., GISLON J. et SHIMAZU I.

Données récentes sur la physiologie du pancréas exocrine
Pathologie Biologie 1971, 19, 71-101

12 - CHEN L.C., ROHDE J.E., and SHARP G.W.

Intestinal adenylcyclase in human cholera
Lancet 1971, I, 939-941

13 - CHUNG M.H. &Mc GILL D.M.

Lactase deficiency in orientals.
Gastroenterology 1968, 52, 225-226

14 - COOK G.C. and KAJUBI S.K.

Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda
Lancet 1966, I, 725-730

15 - CRANE R.K.

Absorption of sugars. In Handbook of physiology : Alimentary canal
Vol. 3, 1323-1343. Williams and Wilkins company, Baltimore, 1968

16 - CUATRECASAS P., LOCKWOOD D.H. and CALDWELL J.R.

Lactase deficiency in the adult.
Lancet 1965, I, 14-18

17 - CURRAN P.F., and SCHULTZ S.G.

Transport across membranes : general principles. In Handbook of physiology : Alimentary canal
Vol. 3, 1217-1243. Williams and Wilkins company, Baltimore, 1968

18 - CZAKY T.Z. and HO P.M.

The effect of potassium on the intestinal transport of sugars
Fed. Proc. 1966, 21, 891-895

19 - DAHLQVIST A.

The intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance
Gastroenterology 1962, 43, 694-696

20 - DAHLQVIST A.

Assay of intestinal disaccharidases
Enzym. biol. Clin. 1970, II, 52-66

21 - DAHLQVIST A.

The distribution of disaccharidase activities in the villi and crypts of the small intestinal mucosa.
Biochim. biophys. Acta 1966, 113, 624-626

22 - DAHLQVIST A.

Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance.
J. clin. Invest. 1962, 41, 463-470

23 - DAHLQVIST A., and BORGSTROM B.

Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem. J. 1961, 81, 411-418

24 - DAHLQVIST A., and BRUN A.

Method for the histochimical demonstration of disaccharidase activities : application to invertase and trehalase in some animals tissues.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10, 294-302

25 - DAHLQVIST A.& LINDQUIST B.

Lactose intolerance and protein malnutrition
Acta pediat. scand. 1971, 60, 488-494

26 - DESJEUX J.F., SANDLER L., SASSIER P. and LESTRADET H.

Aquired and congenital disorders of intestinal transport of D. glucose in children.
Rev. europ. Etudes clin. et biol. 1971, 16, 364-366

27 - EICHHOLZ A.

Fractions of the brush border
Fed. Proc. 1969, 28, 30-34

[illegible]

[illegible]

[illegible]

28 - ELSAS J.L., HILLMAN R.E., PATTERSON J.R. and ROSENBERG L.E.

Renal and intestinal hexose transport in familial glucose-galactose malabsorption.
J. clin. Invest. 1970, 49, 576-585

29 - FAUST R.G., LEADBETTER M.K., PLENGE R.K. and Mc CASLIN A.J.

Active sugar transport by the small intestine : the effects of sugars, aminoacids, hexosamines, sulfhydrylreacting coumponds and cations on the preferential binding of D glucose to tris disrupted brush border
J. gen. Physiol. 1968, 52, 482-494

30 - GRAY G.M.

Carbohydrate digestion and absorption.
Gastroenterology 1970, 58, 96-107

31 - GRAY G.M., INGELFINGER J.F.

Intestinal absorption of sucrose in man. Interelation of hydrolysis and monosaccharides product absorption.
J. clin. Invest. 1966, 45, 388-398

32 - HAMILTON J.R., LYNCH M.J. and REILLY B.J.

Active coeliac disease in childhood. Clinical and laboratory finding of forty-two cases.
Quart. J. Med. 1969, 38, 135-158

33 - HEATON J.W.

Intestinal maltase-sacrase (abstract)
Gastroenterology 1970, 58, 1044

34 - HOLDWORTH C.D. and DAWSON A.M.

The absorption of monosaccharides in man.
Clin. Sci. 1964, 27, 371-379

35 - HSIU J., FISCHER E.H. and STEIN E.A.

Alpha-amylase as calcium metallo-enzyme
Biochemistry 1964, 3, 61-66

36 - JOS J., REY J., FREZAL J., NEZELOF C., et LAMY M.

La biopsie intestinale chez l'enfant : acquisitions récentes
Arch. franc. Ped. 1967, 24, 1159-1183

37 - JOS J., FREZAL J., REY J. & LAMY M.

La localisation histochimique des disaccharidases par un nouveau procédé
Ann. Histochem. 1967, 12, 53-61

38 - KERRY K.R. and TOWNLEY R.R.W.

Genetic aspects of sucrase-isomaltase deficiency
Aust. Paed. J. 1965, I, 223-235

39 - KINTER W.B.

Autoradiographic studies of intestinal transport.
In proc. 12 th. Ann. Conf. Nephrotic syndrome. Edited by J. Mettcoff,
New York, Natl. Kidney disease found 1961, p. 59

40 - KOGUT M.D., DONNEL G.N. and SHAW K.N.F.

Studies of lactose absorption in patients with galactosemia
J. Pediat. 1967, 71, 75-81

41 - LAUNIALA K.

The mecanism of diarrhea in congenital disaccharide malabsorption
Acta pediat. scand. 1968, 57, 425-432

42 - LAUNIALA K., PERHEENTUPA J., VISAKORPI J. and HALLMAN N.

Disaccharidase of intestinal mucosa in a patient with sucrose intolerance
Pediatrics 1964, 34, 615-620

43 - LAWS J.W. and NEALE G.

Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency
Lancet 1966, 2, 139-143

44 - LAWS J.W. and NEALE G.

Radiology in the diagnosis of disaccharidase deficiency
Br. J. Radiol. 1967, 40, 594-603

45 - LESTRADET H. et TICHET J.

Physiologie de la digestion et de l'absorption des glucides
Journal de Médecine de Montpellier 1968, 10, 442-461

46 - LINDQVIST B., MEEUWISE G.W.

Chronic diarrhea caused by monosaccharide malabsorption
Acta pediat. scand 1962, 51, 674-685

47 - MACHINOT S., SASSIER P., LESTRADET H. et DESJEUX J.F.

La malabsorption intestinale chez l'enfant
L'information diététique 1971, I, 7-11

48 - Mc GEACHIN R.L.

Immunochemical caracterization of amylase isozymes
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1963, 103, 1009-1013

49 - MEHTA S. and GUPTE S.M.

Dxylose tolerance test in children : evaluation of diagnostic value
Ind. J. med. Res. 1968, 56, 1663-1669

50 - MILLER D. and CRANE R.K.

A procedure for the isolation of the epithelial brush border membrane of hamster small intestine.
Analytical Biochemistry 1961, 2, 284-286

51 - MILNE M.D.

Genetic disorders of intestinal aminoacids transport.
In Handbook of physiology. Alimentary canal.
Vol. 3, 1309-1321. Williams and Wilkins company, Baltimore 1968

52 - NEWCOMER A.D., and Mc GILL D.B.

Distribution of disaccharidase activity in the small intestin : definition of lactase deficiency (abstract).
Gastroenterology 1966, 50, 861

53 - POWELL D.W., PLOTKIN G.R., MAENZA R.M., SOLBERG L.I. CATLIN D.H. and FORMAL S.B.

Experimental diarrhea I : intestinal water and electrolytes transport in rat salmonella enterocolitis.
Gastroenterology 1971 : 60, 1053-1064

54 - POWELL D.W., PLOTKIN G.R., SOLBERG L.I., MAENZA R.M. CATLIN D.H. and FORMAL S.B.

Experimental diarrhea : II : glucose stimulated sodium and water transport in rat salmonella enterocolitis.
Gastroenterology 1971 60, 1065-1075

55 - POWELL D.W., SOLBERG L.I., PLOTKIN G.R., CATLIN D.H. MAENZA R.M. and FORMAL S.B.

Experimental diarrhea : III : bicarbonate transport in rat salmonella enterocolitis. Gastroenterology 1971, 60, 1076-1086

56 - RIKLIS E., and QUASTEL J.H.

Effect of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea pig intestine.
Canad. J. biochem. Physiol. 1958, 36, 347-362

57 - ROSENZWEIG N.S., HERMAN R.H.

Control of jejunal sucrase and maltase activity by dietary sucrose or fructose in man. A model for the study of enzyme regulation in man.
J. clin. Invest. 1968, 47, 2253-2262

58 - SALAZAR de SOUSA J. et CUNHA A.

La biopsie intestinale chez l'enfant.
III : Etudes de microscopie optique
Pediatrie 1969, 16 : 29-41

59 - SCHMITZ J.. DRILLET F., REY F. et REY J.

Régulation de la synthèse lactasique et adaptation au lactose chez l'homme
Rev. Prat. 1970, 20, 5395-5402

60 - SCHMITZ J., ODIEVRE M. and REY J.

Fructose free diet effects on intestinal alphaglucosidases activities in hereditary fructose intolerance. A paraître

61 - SEMENZA G.

Intestinal oligosaccharidases and disaccharidases. In Handbook of physiology. Alimentary canal, sec. 6, Vol. 5, Williams and Wilkins company, Baltimore 1968

62 - SEMENZA G. and AURICHIO S.

Chromatographic separation of human intestinal disaccharidases
Biochim. biophys. Acta 1962, 65 , 173-175

63 - SHARP G.W. and HYNIE S.

Stimulation of intestinal adenylcyclase by cholera toxin
Nature 1971, 229, 266-269

64 - SIEKEVITZ P. and PALADE G.E.

Distribution of newly synthetized amylase in microsomal subfractions of guinea pig pancreas.
J. cell. Biol. 1966, 30, 519-530

65 - THIER S.O., SEGAL S., FOX M., BLAIR A. and ROSENBERG L.E.

Cystinuria : defect in intestinal transport of dibasic aminoacids and cystine.
J. clin. Invest. 1965, 44, 442-448

66 - TOWNLEY R.R.W.

Disaccharidase deficiency in infancy and childhood.
Pediatrics 1966, 38, 127-141

67 - TOWNLEY R.R.W. KHAW K.T. and SCHWACHMAN H.

Quantitative assay of disaccharidase activities of small intestinal mucosal biopsy specimen in infancy and childhood.
Pediatrics 1965, 36, 911-921

68 - UGOLEV A.M.

Membrane (contact) digestion
Physiol. Rev. 1965, 45, 555-595

69 - VAN DE KAMER J.H., HUININK H., WEYERS H.A.

Rapid method for the determination of fat in feces
J. biol; Chem. 1949, 177, 347-355

70 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H., DICKE W.K., IJSSELING J.

Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
Acta paediat. 1961, 50, 55-71

71 - WISEMAN G.

Absorption of aminoacids. Handbook of physiology : alimentary canal
Vol. III, 1277-1307. Williams and Wilkins company, Baltimore 1968

72 - YAMASHIMO K.M., and CORAY G.M.

Separation and interrelationship of human intestinal sucrase and isomaltase
Gastroenterology 1970, 58, 1056 (abstract.)

oOo

65 - THIER S.O., SEGAL S., FOX M., BLAIR A. and ROSENBERG L.E.

Cystinuria : defect in intestinal transport of dibasic aminoacids and cystine.
J. clin. Invest. 1965, 44, 442-448

66 - TOWNLEY R.R.W.

Disaccharidase deficiency in infancy and childhood.
Pediatrics 1966, 38, 127-141

67 - TOWNLEY R.R.W. KHAW K.T. and SCHWACHMAN H.

Quantitative assay of disaccharidase activities of small intestinal mucosal biopsy specimen in infancy and childhood.
Pediatrics 1965, 36, 811-821

68 - UGOLEV A.M.

Membrane (contact) digestion
Physiol. Rev. 1965, 45, 555-595

69 - VAN DE KAMER J.H., HUININK H., WEYERS H.A.

Rapid method for the determination of fat in feces
J. Biol. Chem. 1949, 177, 347-355

70 - WEILERS H.A., VAN DE KAMER J.H., DICKE W.K., LUSELING J.

Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
Acta paediat. 1951, 50, 55-71

71 - WISEMAN G.

Absorption of aminoacids. Handbook of physiology : alimentary canal
Vol. III, 1277-1307. Williams and Wilkins company, Baltimore 1968

72 - YAMASHIMO K.M., and CORAY G.M.

Separation and interrelationship of human intestinal amylase and isomaltase
Gastroenterology 1970, 58, 1056 (abstract.)

oOo